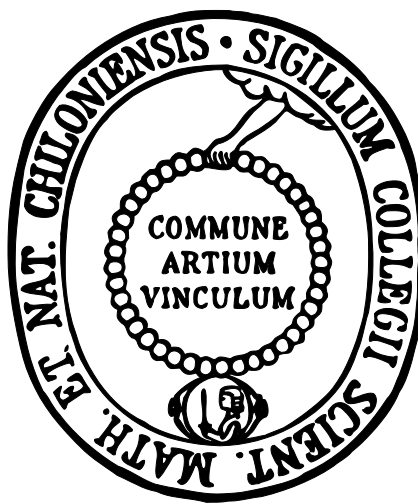


Kovalent oder supramolekular aufgebaute Strukturen für die mechanochemische Einzelmolekül-Untersuchung



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Katharina Holz

Kiel 2015

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Lüning

2. Gutachter: Prof. Dr. Anne Staubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2015

Zum Druck genehmigt: 30.11.2015

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl, Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von
Prof. Dr. Ulrich Lüning
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
in der Zeit von September 2012 bis September 2015 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:
D. Schütze, K. Holz, J. Müller, M. K. Beyer, U. Lüning, B. Hartke, *Angew. Chem.* **2015**, 127,
2587-2590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2556-2559.

Teile der eigenen Masterarbeit wurden übernommen.

Hiermit erkläre ich, Katharina Holz, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Inhalt und Form dieser Arbeit sind, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer Prof. Dr. Ulrich Lüning, durch mich eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Weder die gesamte Arbeit noch Teile davon habe ich an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, den 30. September 2015

Katharina Holz

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Lüning für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das interessante Thema und die immer gute Betreuung bedanken. Ich habe den Freiraum, den er mir für meine Forschung gewährt hat, sehr genossen.

Dem Sonderforschungsbereich 677 danke ich für die anfängliche Finanzierung, die Möglichkeit zur Kooperation mit anderen Gruppen und die zahlreichen Finanzierungen von Tagungen und anderen Veranstaltungen.

Angelika Merten danke ich dafür, dass sie die gute Seele des Arbeitskreises ist. Es war immer eine Erleichterung, wenn sie mir bürokratische Arbeiten abgenommen hat. Ohne sie wäre der Arbeitskreis nicht derselbe.

Dann möchte ich mich natürlich bei allen ehemaligen und aktuellen Kollegen aus dem Arbeitskreis bedanken. Vor über fünf Jahren kam ich zur Bachelorarbeit her und wurde mit offenen Armen aufgenommen. Das wöchentliche Frühstück und die Kaffeepausen waren immer eine willkommene Abwechslung. Danke auch für die hilfreichen Anregungen und Diskussionen.

Ein besonderer Dank geht natürlich an die Mitarbeiter der spektroskopischen Abteilung, Marion Höftmann, Holger Franzen, Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Dirk Meyer, Rolf Schmied, Silke Rühl und Prof. Dr. Frank Sönnichsen für die unzähligen gemessenen NMR- & MS-Spektren. Eure Freundlichkeit hat mir so manches Mal eine nervige Messung erleichtert!

Bei Andreas Wilms bedanke ich mich für die netten kleinen Gespräche in der Chemikalienausgabe. So wurden die Kanister gleich etwas leichter. Markus Luft danke ich für die Stufen, die er für mich „nachgekocht“ hat.

Meinen Laborkollegen während der letzten drei Jahre, Isabel Köhl, Jens Eckelmann, Philipp Otte, Nils Preußke, Roland Löw und Ole Beyer, danke ich für die vielen lustigen Stunden! Ihr habt das Labor 318 zu dem gemacht, was es ist. Danke Isa für die schönen zweieinhalb Jahre!

Nils Preußke danke ich auch für die lustige und fruchtbare Zusammenarbeit während seiner Bachelorarbeit. Der Körperzellenrock-Song zaubert mir noch heute ein Lächeln ins Gesicht!

Auch meinen zahlreichen Praktikanten möchte ich an dieser Stelle für die vielen Testreaktionen und die Synthesen von Ausgangsstoffen danken.

Für die gute Zusammenarbeit und die gemeinsamen Veröffentlichungen danke ich Julian Müller, Doreen Schütze und Michael Pill.

Meinen fleißigen Korrekturlesern Stephan Bernt und Isabel Köhl danke ich für jeden Fehler, den ihr gefunden habt, die konstruktive Kritik und die kleinen Tipps und Tricks, wenn Word oder Mendeley mal wieder eine andere Sprache gesprochen haben.

Bei meinen Freunden und Kommilitonen möchte ich mich für die letzten acht Jahre bedanken. Das Studium und die Promotion sind durch die vielen gemeinsamen Abende und Semesteressen so viel schöner gewesen.

Danken möchte ich auch meiner QiGong-Gruppe, mit euch konnte ich jeden Donnerstag den Stress der letzten Woche vergessen. Besonderer Dank gilt dabei natürlich unserem Lehrer Arne Stoll. Dank dir habe ich für viele Lebenssituation die passende Herangehensweise und ich wusste mir gerade während der letzten anstrengenden Monate zu helfen.

Uta Corinna Stange danke ich für die unzähligen kleinen und großen Gespräche, die vielen Treffen und einfach für unsere tolle Freundschaft.

Zu großem Dank bin ich meinen Eltern verpflichtet. Ich kann immer auf euch zählen und ihr seid immer an meiner Seite, danke!

Mein letztes riesiges Dankeschön geht an Stephan. Täglich hast du mein Gemaule ertragen und es in lustige Momente verwandelt. Ohne deine Unterstützung wäre ich so manches Mal verzweifelt. Ich freue mich sehr auf unsere gemeinsame Zeit in Hamburg.

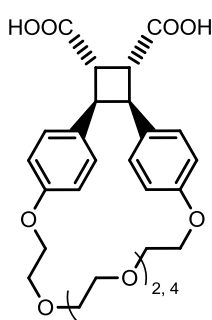
*„Was die Raupe das Ende der Welt nennt,
nennt der Rest der Welt einen Schmetterling.“*

Laotse

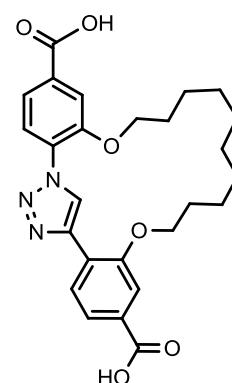
ZUSAMMENFASSUNG:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sowohl Mechanophore als auch Wasserstoffbrücken-gebundene Dimer-Systeme für mechanochemische Untersuchungen im Rasterkraftmikroskop (Atomic Force Microscope, AFM) hergestellt.

Als Mechanophore wurden ein Triazol-Makrocyclus und zwei verschieden große Cyclobutan-Makrocyclen synthetisiert. Das Triazol-System konnte durch eine zehnstufige Synthese im Gramm-Maßstab erhalten werden. Die Untersuchungen im AFM zeigten Doppelabrisse und damit Bindungsbrüche innerhalb des Makrocyclus, der die Sicherheitsleine enthält. Um eine exakt lokalisierte Cycloreversion beobachten zu können, wurden zwei Cyclobutan-Systeme in jeweils vier Syntheseschritten mit unterschiedlich langen Sicherheitsleinen aufgebaut. Für beide Systeme wurden in AFM-Untersuchungen Doppelabrisse und damit [2+2]-Cycloreversionen gemessen.



heitsleine enthält. Um eine exakt lokalisierte Cycloreversion beobachten zu können, wurden zwei Cyclobutan-Systeme in jeweils vier Syntheseschritten mit unterschiedlich langen Sicherheitsleinen aufgebaut. Für beide Systeme wurden in AFM-Untersuchungen Doppelabrisse und damit [2+2]-Cycloreversionen gemessen.



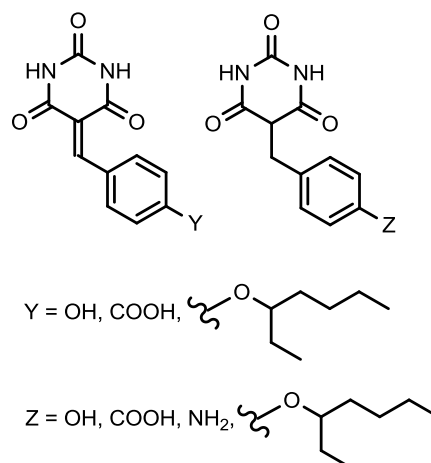
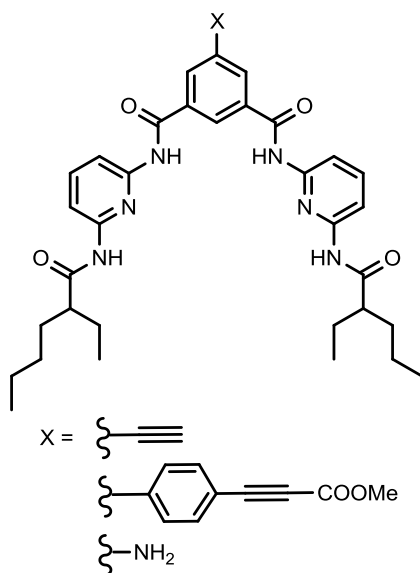
Für Wasserstoffbrücken-gebundenen Dimere wurden unterschiedlich funktionalisierte Hamilton-Rezeptoren und verschieden funktionalisierte Benzyliden- und Benzylbarbitursäure-Derivate

synthetisiert. ^1H -

NMR-Titrations und Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC)-Untersuchungen

wurden mit 5,5-Diethylbarbital und den in Chloroform löslichen Benzyliden- und Benzylbarbitursäure-Derivaten

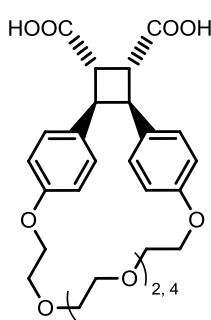
zur Bestimmung der Assoziationskonstanten durchgeführt.



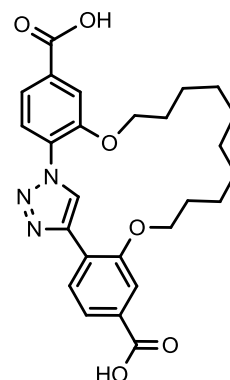
ABSTRACT:

Within this work, mechanophors as well as hydrogen bonded dimer systems were synthesized for mechanochemical investigations in the atomic force microscope (AFM).

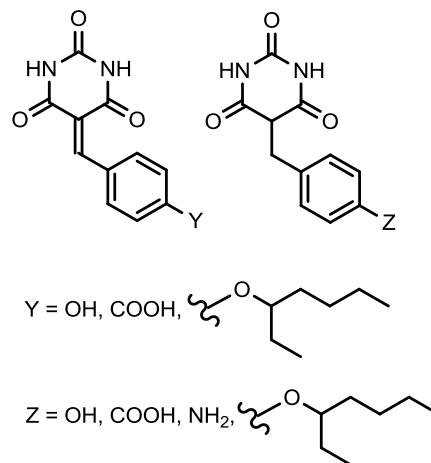
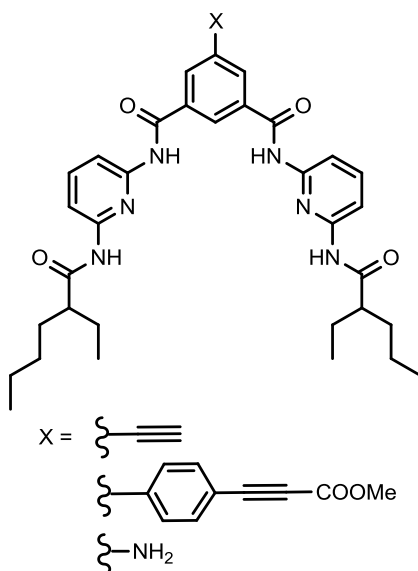
As mechanophors, a triazole macrocycle and two cyclobutane macrocycles with different ring sizes were synthesized. The triazole system was obtained in gram scale by a ten-step synthesis. AFM investigations showed double ruptures and



thus bound rupture in the macrocycle containing the safety line. In order to observe a definite localised cycloreversion, the two cyclobutane systems with different safety line lengths were built in four synthetic steps each. For both systems, double ruptures and thus [2+2] cycloreversions were measured in AFM investigations.



For hydrogen bonded dimers, differently functionalized Hamilton receptors and various functionalized benzylidene- and benzylbarbituric acid derivatives were synthesized. ^1H NMR titrations and isothermal titration calorimetry (ITC) investigations were carried out with 5,5-diethylbarbituric acid and chloroform soluble benzylidene- and benzylbarbituric acid derivatives in order to determine the association constants.



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

A	Wasserstoffbrückenakzeptor
α	Dissoziationsgrad
AFM	Atomic Force Microscope
aliph.	aliphatisch
Ar	Aromat
arom.	aromatisch
ATR	Attenuated Total Reflection (IR)
ber.	berechnet (EA und HRMS)
br.	breit (IR und NMR)
c	Konzentration
CI	chemische Ionisation (MS)
CI-CCA	4-Chlor- α -cyanozimtsäure (MALDI-Matrix)
COGEF	Constrained Geometries Simulate External Force
COSY	Correlated Spectroscopy
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
d	Dublett (NMR)
D	Wasserstoffbrückendonor
$\Delta\delta_{\text{obs}}$	beobachtete Differenz der chemischen Verschiebung
$\Delta\delta_{\text{max}}$	maximale Differenz der chemischen Verschiebung
DA	Diels-Alder-Reaktion
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDC	1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid
EI	Elektronen-Ionisation (MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation
FT	Fourier-Transformation
[G]	Konzentration des Gasts
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometer
gef.	gefunden (EA und HRMS)
ges.	gesättigt
Gl.	Gleichung
[H]	Konzentration des Wirts

ΔH	Enthalpieänderung
HMBC	Hetero Nuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Hetero Single Quantum Coherence
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarotspektroskopie
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie
K_{Ass}	Assoziationskonstante
m	Multipllett
m_c	zentriertes Multipllett
m/z	Masse pro Ladung (MS)
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
org.	organisch
PEG	Polyethylenglycol
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
quint.	Quintett (NMR)
Raumtemp.	Raumtemperatur
rDa	retro-Diels-Alder-Reaktion
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
Rückfl.	Rückfluss
s	Singulett (NMR)
ΔS	Entropieänderung
SMFS	Single Molecule Force Spectroscopy
t	Tripllett (NMR)
TLC-MS	Thin Layer Chromatography-Mass Spectrometer
UV	Ultraviolett
Vis	Visible
wasserfr.	wasserfrei
wässr.	wässrig

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL

1	Einleitung	1
1.1	Kovalente Bindungen	1
1.2	Cycloreversion.....	1
1.3	Wasserstoffbrückenbindungen	3
1.4	Hamilton-Rezeptoren.....	4
1.5	Mechanochemische Untersuchungen.....	5
1.6	Das Atomic Force Microscope	6
2	Aufgabenstellung	8
3	Cycloreversionen	11
3.1	Triazol als Mechanophor	11
3.2	Cyclobutane als Mechanophor	41
4	Wasserstoffbrücken-gebundene Wirt-Gast-Dimere	73
4.1	Synthesen von Hamilton-Rezeptoren	73
4.1.1	Synthese der Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptoren 8 und 13	74
4.1.2	Synthese des Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptors 18	81
4.1.3	Synthese des Amino-Hamilton-Rezeptors 21	86
4.2	Synthesen von Barbitursäure-Derivaten	87
4.2.1	Synthese der Benzylidenbarbitursäure-Derivate	87
4.2.2	Synthese der Benzylbarbitursäure-Derivate durch katalytische Hydrierung	89
4.2.3	Synthese der Benzylbarbitursäure-Derivate mit Natriumborhydrid	90
4.3	Synthese eines Hamilton-Rezeptor-Dimers	96
4.4	Synthesen von Barbitursäure-Dimeren	101
4.4.1	Synthese des Dimers 41	101
4.4.2	Synthese des Dimers 44	105

4.4.3	Synthese des Dimers 49	107
5	Untersuchungen der Komplexe	110
5.1	Theoretische Grundlagen und Durchführung der ¹ H-NMR-Untersuchungen	110
5.2	Theoretische Grundlagen und Durchführung der ITC-Untersuchungen	111
5.3	Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplexe	112
5.3.1	Verdünnungsexperimente	115
5.3.2	Fehlerbetrachtung.....	119
5.4	Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte Barbitursäure-Derivat-Komplexe	120
5.5	[2:1]-Komplexe	122
6	Zusammenfassung.....	124
7	Ausblick	130

EXPERIMENTELLER TEIL

8	Hinweise zum experimentellen Teil	135
8.1	Geräte	135
8.1.1	Schmelzpunktbestimmung.....	135
8.1.2	IR-Spektroskopie	135
8.1.3	NMR-Spektroskopie.....	135
8.1.4	Massenspektrometrie.....	135
8.1.5	Elementaranalysen	136
8.1.6	Isotherme Titrationskalorimetrie.....	136
8.2	Chemikalien.....	136
8.3	Lösungsmittel	137
8.4	Adsorbentien und Trockenmittel	138
9	Synthesen	139
9.1	Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptoren 3 → 8 und 11 → 13	139

9.2	Carbonsäure-tragender Hamilton-Rezeptor 15 → 18	146
9.3	Amino-Hamilton-Rezeptor 19 → 21	150
9.4	4-(2-Ethylhexyloxy)benzaldehyd (23d)	153
9.5	Benzylidenbarbitursäure-Derivate 24a-24e	153
9.6	Benzylbarbitursäure-Derivate 26a-26d, 26f	156
9.7	Benzylbarbitursäure-Derivate als Natrium-Salz 28b und 28c	160
9.8	Enolate der Benzylbarbitursäure-Derivate 28a-28d, 28f durch Triethylamin Zugabe	161
9.9	Hamilton-Dimer 33 → 35	164
9.10	Barbitursäure-Derivat-Dimere 38 → 33, 43 → 44 und 42 → 45	166
10	Titrationsskurven und Messprotokolle	172
10.1	Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplexe	173
10.2	Verdünnungsexperimente	181
10.3	Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituiertes Barbitursäure-Derivat-Komplexe ...	183
11	Literaturverzeichnis	187

THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung

Die Chemie ist eine „*Naturwissenschaft, die die Eigenschaften, die Zusammensetzung und die Umwandlung der Stoffe und ihrer Verbindungen erforscht*“.^[1] In Molekülen treten chemische Bindungen auf und werden von zwei oder mehreren Atomen oder Ionen gebildet, da Moleküle meist energetisch günstiger sind als einzeln vorliegende Teilchen. Die erste Beschreibung der chemischen Bindungen geht dabei auf LEWIS im Jahre 1916 zurück.^[2,3] Er nahm an, dass unpolare Bindungen von gepaarten Elektronen gebildet werden.

Heute sind Bindungslängen und Bindungsenergien wichtige Parameter zur Charakterisierung von Molekülen und können unter Zuhilfenahme der Valenzstruktur-Theorie sowie der Molekülorbital-Theorie quantenchemisch berechnet werden. Unterteilt werden chemische Bindungen in ionische, metallische und kovalente bzw. koordinative Bindungen. Auch schwächere Wechselwirkungen, wie Van-der-Waals- und Dipol-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen, werden den chemischen Bindungen zugeordnet.

1.1 Kovalente Bindungen

Organische Verbindungen sind meist durch kovalente Bindungen aufgebaut. Man spricht auch von einer Elektronenpaarbindung, da die Atome untereinander durch mindestens ein Elektronenpaar verbunden sind. Die Bindungen sind nicht ionisch, aber gerichtet und somit entscheidend für die Geometrie des Moleküls.^[4] Die Stärke einer Bindung wird durch die Bindungsenergie beschrieben, also der Energie, die benötigt wird, um die Bindung zu spalten. Je kleiner die an der Bindung beteiligten Atome, umso mehr überlappen die Orbitale und umso größer ist die Bindungsenergie, da der Abstand zwischen den Atomen entsprechend kleiner ist.^[5]

Der Bindungsbruch ist neben der Bindungsbildung der entscheidende Schritt in chemischen Reaktionen. Eine Bindung muss meist erst gebrochen werden, bevor eine neue gebildet werden kann. Erfolgt der Bindungsbruch homolytisch, so werden zwei Radikale erzeugt. Bei einem heterolytischen Bindungsbruch trägt ein Bindungspartner das freiwerdende Elektronenpaar und wird zum Anion, während der andere Bindungspartner zum Kation wird.^[4]

1.2 Cycloreversion

Finden in einem cyclischen Molekül zwei Bindungsbrüche statt, so spricht man von einer Cycloreversion, der Umkehrreaktion zur Cycloaddition. Bei der Cycloreversion werden zwei σ -Bindungen des cyclischen Moleküls aufgebrochen, sodass zwei Moleküle mit π -Bindungen entstehen.^[6] Ebenso wie bei Cycloadditionsreaktionen werden den Cycloreversions-

reaktionen die Anzahl der beteiligten π -Elektronen in eckigen Klammern vorrausgestellt. Bei fünfatomigen Cyclen wird allerdings oft statt der π -Elektronen die Anzahl der Atome in den eckigen Klammern angegeben. So wird die Cycloaddition eines Alkins und eines Azids in der Regel als [3+2]- statt [4+2]-Cycloaddition bezeichnet. Das bekannteste Beispiel einer [4+2]-Cycloreversion ist wohl die retro-Diels-Alder-Reaktion, die in Abb. 1.1 schematisch auf die Grundstruktur reduziert wurde.^[7]

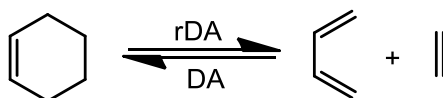


Abb. 1.1: Retro-Diels-Alder-Reaktion (rDA) ausgehend von Cyclohexen bzw. Diels-Alder-Reaktion (DA) ausgehend von 1,3-Butadien und Ethen.

Ebenso wie Cycloadditionen können Cycloreversionen konzertiert oder diradikalisch verlaufen.^[8,9] In der Regel wird der konzertierte Mechanismus angenommen.^[10] Die Bindung wird also gebrochen und zeitgleich wird eine neue Bindung gebildet. Anstelle einer Zwischenstufe wird nur ein Übergangszustand durchlaufen. Dieser ist cyclisch, weshalb sowohl die Cycloaddition als auch die Cycloreversion den pericyclischen Reaktionen zugeordnet werden.^[10]

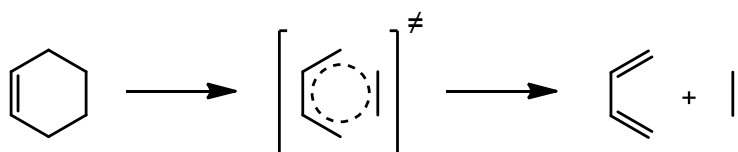


Abb. 1.2: Konzertiert verlaufende retro-Diels-Alder-Reaktion.

Allgemein können Cycloreversionen unter thermischen oder photochemischen Bedingungen verlaufen, abhängig von der Symmetrie der Grenzorbitale.^[9] Die Woodward-Hoffmann-Regeln ermöglichen eine Vorhersage, ob eine Cycloreversion aus dem Grundzustand unter thermischen oder aus dem angeregten Zustand unter photochemischen Bedingungen verläuft.^[10] Dabei gelten für Cycloreversionen dieselben Regeln wie für die entsprechenden Cycloadditionen. Die in dieser Arbeit durchgeführten [2+2]-Cycloadditionen bzw. [2+2]-Cycloreversionen sind laut den Woodward-Hoffman-Regeln im Grundzustand nur photochemisch erlaubt. Thermisch wären sie nur erlaubt, wenn die Orbitale antarafacial zu einander stünden, was in der Regel sterisch nicht möglich ist. Die [3+2]-Cycloaddition zur Bildung eines Triazols ist hingegen thermisch erlaubt.

1.3 Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrückenbindungen zählen zwar zu den nicht-kovalenten, schwächeren Bindungen, sind aber gerade in biologischen Systemen von großer Bedeutung. Die wohl bekanntesten Wasserstoffbrückenbindungen findet man in Wasser. Viele Eigenschaften des Wassers, wie der flüssige Aggregatzustand, der hohe Siedepunkt oder die hohe Dielektrizitätskonstante, sind auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Erstmals beschrieben wurden diese Eigenschaften 1920 von RODEBUSCH.^[11] Aber spätestens seit der Entdeckung der Basenpaarung von WATSON und CRICK 1953 ist klar, dass neben Wasser auch die DNS (Desoxyribonukleinsäure) mit ihrer Doppelhelix maßgeblich von Wasserstoffbrückenbindungen gestaltet wird.^[12] Genauso sind Wasserstoffbrückenbindungen sehr wichtig für die Strukturbildung von Proteinen.^[13]

Wasserstoffbrückenbindungen sind immer aus einem Wasserstoffbrückendonator (**D**) und einem Wasserstoffbrückenakzeptor (**A**) aufgebaut. Teil des Donors ist ein acides Wasserstoffatom, während der Akzeptor ein freies Elektronenpaar trägt. Alkohole und Amide sind Beispiele für Wasserstoffbrückendonoren, während Pyridin-Stickstoffatome sowie Carbonyl-Sauerstoffatome Beispiele für Wasserstoffbrückenakzeptoren sind. Aufgrund der Elektronegativitätsdifferenz bildet sich eine positive Partialladung am Wasserstoffatom, welche mit der negativen Partialladung der Akzeptor-Gruppe dann die „Brücke“ bildet.^[14]

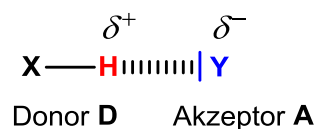


Abb. 1.3: Schematische Abbildung einer Wasserstoffbrückenbindung gebildet aus dem Donor und dem Akzeptor.

Obwohl in Proteinen die Wasserstoffbrückenbindungen eher schwach ausgebildet sind, bilden sich dennoch große stabile Strukturen. Die Schwäche der Wasserstoffbrückenbindungen wird durch die hohe Anzahl kompensiert. Mehrere parallel gerichtete und nebeneinander liegende Wasserstoffbrückenbindungen können eine starke Assoziation erzeugen, wie auch die Basenpaarung in der DNS zeigt. Neben der Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen ist auch die Richtung ein entscheidender Punkt für die Stärke der Assoziationen. Denn zusätzlich zu den sogenannten primären Wechselwirkungen tauchen auch sekundäre Wechselwirkungen auf, die sowohl attraktiv als auch repulsiv sein können.^[15–17] Sind ein Donor und ein Akzeptor parallel zueinander ausgerichtet, so sind zusätzlich zu den primären auch die sekundären Wechselwirkungen attraktiv. Bei anti-parallel angeordnete Donoren und Akzeptoren hingegen entstehen repulsive sekundäre Wechselwirkungen (s. Abb. 1.4).

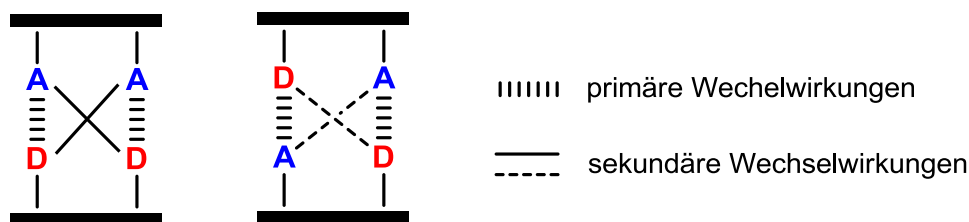


Abb. 1.4: Schematische Abbildung der attraktiven (links) und repulsiven (rechts) sekundären Wechselwirkungen.

Die sekundären Wechselwirkungen macht man sich auch in der Supramolekularen Chemie zu Nutze. Die Supramolekulare Chemie ist ein Teilgebiet der Chemie, bei der molekulare Spezies über nicht-kovalente, sogenannte zwischenmolekulare, Wechselwirkungen verbunden sind.^[18] Verschiedenste Dimere mit unterschiedlichen Abfolgen der Donoren und Akzeptoren zur Erzeugung von sekundären Wechselwirkungen wurden synthetisiert und auf ihre Bindungsstärke untersucht.^[19–22] Ein Großteil dieser Dimere ist von linearer Geometrie, aber auch gewinkelte Wasserstoffbrückenmuster, wie der Hamilton-Rezeptor, wurden hergestellt.^[23]

1.4 Hamilton-Rezeptoren

Die erste gewinkelte Erkennungsdomäne wurde 1988 von HAMILTON entwickelt.^[23] Hierbei handelt es sich um ein makrocyclisches Isophthalsäure-Derivat, welches mit zwei Diaminopyridinen verknüpft ist und so sechs Wasserstoffbrückenbindungen (**DAD[^]DAD**, [^]= gewinkeltes System) ausbilden kann. Dieser sogenannte makrocyclische Hamilton-Rezeptor konnte Barbitursäure-Derivate mit dem komplementären **ADA[^]ADA** Bindemotiv mit einer hohen Assoziationskonstante von 10^5 M^{-1} binden.^[24]

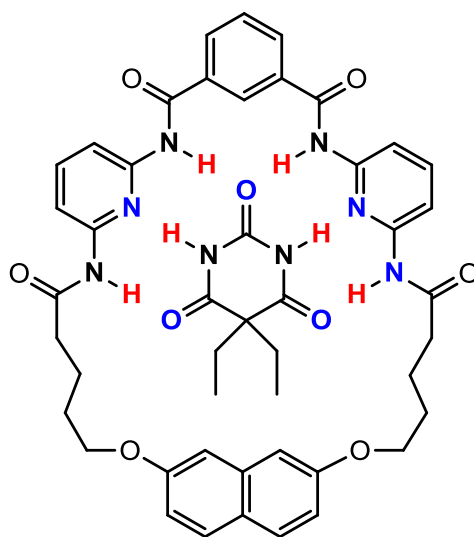


Abb. 1.5: Erster Hamilton-Rezeptor mit 5,5-Diethylbarbitursäure als gebundenes Gast-Molekül.

Inzwischen werden nicht-cyclische und cyclische Hamilton-Rezeptoren weit verbreitet eingesetzt.^[25–27] Sie können sowohl verschiedene Barbitursäure-Derivate als auch Isocyanursäure-Derivate erkennen und binden und dadurch supramolekulare Strukturen aufbauen. Eine Verknüpfung des Hamilton-Rezeptors mit anderen funktionellen Bausteinen ist dabei über die 3-, 4- oder 5-Position der Isophthalsäure-Einheit möglich.

1.5 Mechanochemische Untersuchungen

Chemische Reaktionen laufen auf vielerlei Wegen ab. Eine Aktivierung ist durch Energiezufuhr möglich. Diese Zufuhr von Energie erfolgt im Allgemeinen thermisch, photochemisch oder elektrochemisch. Eine weniger bekannte Möglichkeit ist die mechanochemische Zufuhr von Energie.^[28,29] Mechanische Kräfte wurden zum Beispiel bereits beim Verreiben von Stoffen eingesetzt und gehen damit bis in die Steinzeit zurück.^[30] Obwohl OSTWALD bereits 1919 die Mechanochemie als einen eigenständigen Fachbereich bezeichnete,^[31] werden systematische wissenschaftliche Untersuchungen zu mechanochemisch-induzierten Reaktionsabläufen erst seit den 1960er Jahren durchgeführt.^[32] Inzwischen rücken auch mechanochemische Untersuchungen von pericyclischen Reaktionen zunehmend in den Fokus.

Die Woodward-Hoffman-Regeln benennen, welche Reaktionen thermisch oder photochemisch erlaubt sind (vgl. Kap. 1.2). Aber auch die „verbotenen“ Reaktionen werden beobachtet. Für die thermisch verbotene [2+2]-Cycloreversion gibt es zahlreiche Beispiele.^[33–36] Postuliert wurde ein diradikalischer Mechanismus,^[37] welcher von HAMPP nachgewiesen werden konnte.^[38] Solche nicht-konzertierten Reaktionswege wurden auch bei Untersuchungen von Mechanophoren gefunden. Mechanophore sind dabei Moleküle, die auf mechanische Kräfte reagieren. Hierfür werden oft Mechanophore beidseitig mit Polymerketten verknüpft und in Lösung Ultraschall ausgesetzt. Durch Ultraschall entstehen Scherkräfte, die im Zentrum der Polymerketten, am Mechanophor, eine hohe mechanische Kraft erzeugen.^[39] MOORE gilt dabei als der Begründer dieser mechanochemischen Experimente.^[40] Seine Gruppe untersuchte die elektrocyclische Ringöffnung von Benzocyclobutenen unter mechanochemischen Bedingungen (s. Abb. 1.6).^[41] Nach den Woodward-Hoffman-Regeln erfolgt eine elektrocyclische Ringöffnung disrotatorisch bei Lichteinwirkung und konrotatorisch bei Hitzeeinwirkung. Durch mechanische Kraft verläuft die Ringöffnung sowohl disrotatorisch als auch konrotatorisch, abhängig davon, welches *cis/trans*-Isomer verwendet wurde.

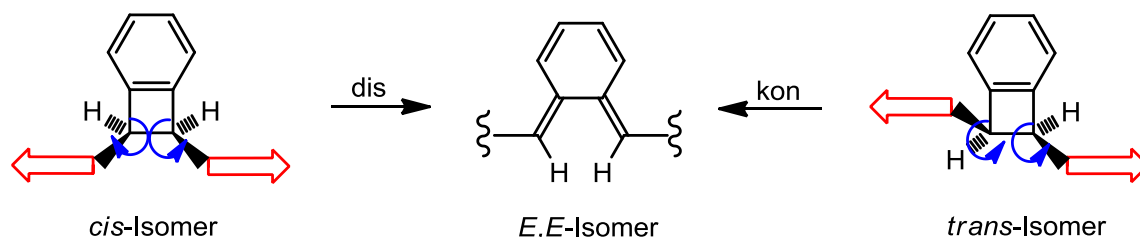


Abb. 1.6: Elektrocyclische Ringöffnung des Benzocyclobutens durch mechanische Krafteinwirkung (rote Pfeile); die blauen Pfeile zeigen Rotationen um die Bindungen.^[41]

CRAIG demonstrierte eine mechanochemische [2+2]-Cycloreversion eines Cyclobutans in Form eines Bicyclo[3.2.0]-heptans eingebettet in Polymethylacrylatketten.^[42] Anschließend mechanistische Untersuchungen zeigten, dass die Cycloreversion diradikalisch verläuft und neben dem *E,Z*-Isomer auch *E,E*- und *Z,Z*-Isomere erhalten werden (s. Abb. 1.7).^[43] Die verschiedenen Mechanophore nutzte er, um durch Ultraschall neue funktionelle Gruppen (C=C-Doppelbindungen) im Polymer zu erzeugen, welche anschließend vernetzt wurden. So konnte er durch Mechanochemie neue Eigenschaften in das Polymer implementieren.^[43]

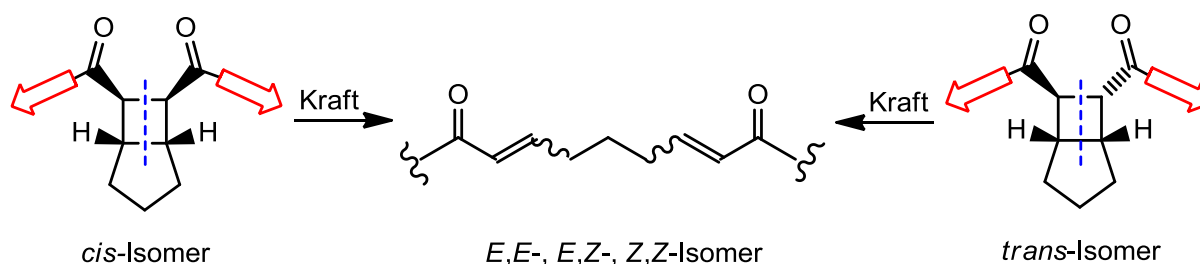


Abb. 1.7: Cycloreversion (Bindungsbruch in blau angedeutet) des Bicyclo[3.2.0]-heptans durch mechanische Krafteinwirkung (rote Pfeile).^[42]

Für mechanochemische Untersuchungen wird zunehmend auch das Rasterkraftmikroskop eingesetzt. Ein Vorteil besteht darin, dass die zum Bindungsbruch benötigte Energie bestimmt werden kann. CRAIG fand so heraus, dass die nach den Woodward-Hoffman-Regeln verbotene disrotatorische Ringöffnung des Benzocyclobutens sogar weniger Energie benötigt als die erlaubte konrotatorische.^[44]

1.6 Das Atomic Force Microscope

Mit der Entwicklung des Rasterkraftmikroskops (Atomic Force Microscope, AFM) 1986 von BINNING, QUATE und GERBER wurde ein neues Werkzeug für Oberflächen- und mechanochemischen Untersuchungen auf atomarer Ebene bereit gestellt.^[45]

Aufgebaut ist ein AFM aus einem Probenstisch, einem Laser, einem Auslegearm mit Spitze und einem Fotodetektor. Die zu untersuchende Probe befindet sich auf dem Probenstisch und kann über Piezostellelemente in *x*- und *y*-Richtung verschoben werden. Am Auslegearm

befindet sich eine Spitze (Tip) mit nur wenigen Atomen am Ende. Dieser Tip kann über die Probenoberfläche mit einem weiteren Piezoelement, diesmal in z-Richtung, geführt werden. Der Laser ist auf die Rückseite des Auslegers gerichtet, sodass der Laserstrahl von dem Ausleger entsprechend reflektiert und auf eine Viersegment-Fotodiode abgelenkt wird. Aufgrund des flachen Einstrahlwinkels sorgt jede kleine Veränderung des Tips für eine große Ablenkung des Laserstrahls, was die Präzision erhöht.

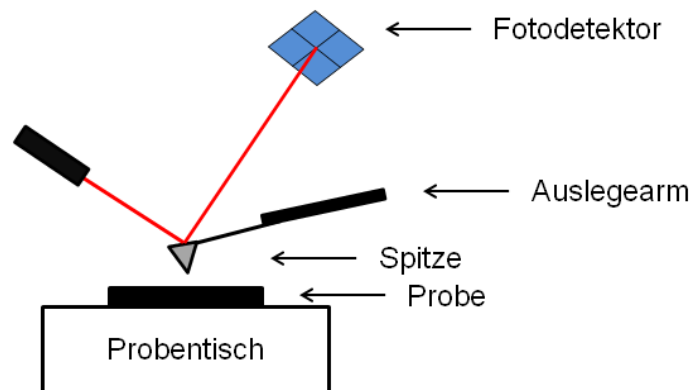


Abb. 1.8: Schematischer Aufbau eines AFMs.

Das AFM kann sowohl in bildgebenden als auch in spektroskopischen Messungen eingesetzt werden, wobei für diese Arbeit nur spektroskopische Messungen von Bedeutung sind.^[46,47] Durch die Einzelmolekülkraftspektroskopie lassen sich Bindungskräfte im einzelnen Molekül untersuchen. Hierfür wird die Probe mit den zu untersuchenden Molekülen funktionalisiert. Der Tip wird mit einer funktionellen Gruppe modifiziert, welche beim Annähern des Tips an die Oberfläche in Lösung mit Kupplungsreagenzien eine kovalente Bindung mit dem zu untersuchenden Molekül eingehen kann. Durch Wegfahren des Auslegearms von der Oberfläche kann dann eine messbare mechanische Kraft auf das Molekül ausgeübt werden. Zum Zeitpunkt des detektierbaren Bindungsbruchs ist die Kraft und damit die Energie am größten und entspricht der Bindungsenergie.

Auch nicht-kovalente Bindungen können auf ihre Stärke untersucht werden. Hierfür wurden beispielsweise von VANCOS die Probenoberfläche und der Tip des AFMs mit selbstkomplementären Wasserstoffbrückenmuster-tragenden Systemen funktionalisiert.^[48] Die Messung erfolgte in einer Lösung, die mit einem Dimer des selbstkomplementären Wasserstoffbrückenmuster-tragenden Systems gesättigt war. So konnten sich zwischen Tip und Oberfläche supramolekulare Polymere ausbilden. Die nicht-kovalenten Bindungen des Polymers wurden durch Wegfahren des Tips wieder gebrochen. Die Kraft, die in diesen Bindungen steckt, wurde gemessen und darüber die Assoziationskonstante bestimmt. So können auch Wasserstoffbrücken-gebundene Komplexe im AFM untersucht werden.

2 Aufgabenstellung

In den letzten Jahren ist das Interesse an mechanochemischen Reaktionen aufgrund der völlig neuen Möglichkeiten stark gewachsen.^[40] So können beispielsweise funktionelle Gruppen in Polymeren selektiv mechanochemisch aktiviert werden (vgl. Kap. 1.5).^[43,49,50] Auch im Bereich der selbstheilenden Polymere werden Mechanophore eingesetzt.^[28] Außerdem können durch mechanische Aktivierung andere, teilweise neue, Reaktionswege begangen und dadurch neue Produkte erhalten werden (vgl. Kap. 1.5).^[41,43]

Mechanophore werden also vielfältig eingesetzt, aber über die benötigten Kräfte für Bindungsbrüche in Mechanophoren ist nur wenig bekannt.^[44] Ebenfalls konnte bisher nicht geklärt werden, inwieweit sich die Bindungsenergien von Mechanophoren unterscheiden. Für Antworten auf diese Fragen eignet sich die Einzelmolekülkraftspektroskopie im AFM.

Für Anbindungen von Molekülen im AFM können die Oberfläche und der Tip mit Siloxan-Gruppen funktionalisiert werden. Eine direkte Funktionalisierung der Siloxan-Gruppen mit den zu untersuchenden Molekülen würde keine erfolgreiche Messung liefern, da der Tip und die Oberfläche zu nah aneinander wären. Deshalb verwendet man Polymere, z. B. Polyethylenglycol (PEG), als sogenannte „Spacer“. Die PEGs können verschieden funktionalisiert sein, beispielsweise mit Aminen. So lassen sich kovalente Amid-Bindungen ausbilden, wenn die zu untersuchenden Mechanophore zwei Carboxyl-Gruppen tragen. Damit nun ein Bindungsbruch im Mechanophor beispielsweise vom Abreißen der Silan-Anker unterschieden werden kann, bietet sich das Konzept der Sicherheitsleine an. Die Sicherheitsleine überbrückt das Mechanophor und sorgt so dafür, dass nach einem Bindungsbruch im Mechanophor die Oberfläche und der Tip weiterhin miteinander verbunden sind. Erst durch einen zweiten Bindungsbruch, z. B. der Silan-Sauerstoff-Bindung, reißt die Verbindung des Tips zur Oberfläche ab. Werden zwei Bindungsbrüche im AFM detektiert, heißt das also, dass ein gewünschter Bindungsbruch im Mechanophor stattgefunden hat.

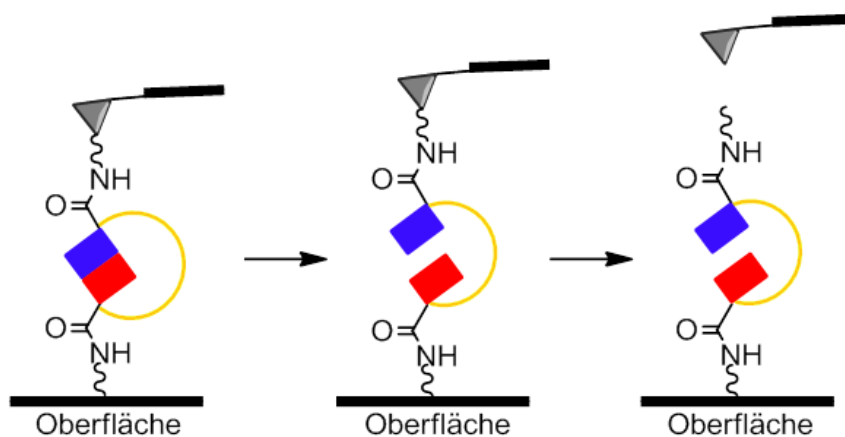


Abb. 2.1: Schematische Anbindung eines Mechanophors (blau/rot) mit Sicherheitsleine (orange) durch Amid-Bindung im AFM; erst bricht das Mechanophor, dann erfolgt der Abriss vom Tip oder der Oberfläche.

Als erstes Mechanophor wurde in der eigenen Masterarbeit ein Triazol synthetisiert, welches alle oben genannten Kriterien erfüllt (s. Abb. 2.2).^[51] Die Ausbeute über die gesamte Synthese war allerdings zu gering für eine ausreichende Anzahl von Messungen. Deshalb war ein Ziel dieser Arbeit, wichtige Syntheseschritte wie die Sonogashira-Reaktion oder die Hydrierung der Doppelbindung in der Sicherheitsleine zu verbessern, um so am Ende ausreichend Substanz für AFM-Messungen bereitstellen zu können.

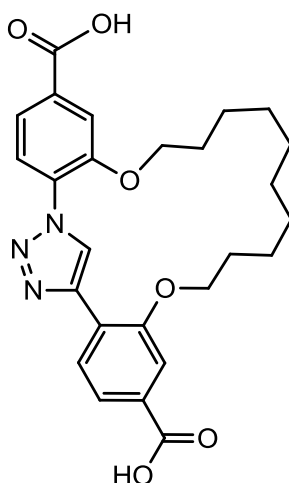


Abb. 2.2: Triazol mit einer überspannenden Sicherheitsleine und zwei Carboxyl-Gruppen zur Anbindung im AFM.

Neben der für einen Bindungsbruch benötigten Kraft, kann im AFM auch die durch die Sicherheitsleine entstehende Längenänderung zwischen zwei Abrissen gemessen werden. Unterschiedlich lange Sicherheitsleinen sollten also unterschiedliche Längenänderungen zeigen. Außerdem könnte eine längere Sicherheitsleine ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zeigen, da größere Längenänderungen genauer detektiert werden können.

Für eine exakte Lokalisierung einer Cycloreversion können gut Cyclobutan-Systeme verwendet werden, da sowohl unterschiedlich lange Sicherheitsleinen als auch Carboxyl-Gruppen an die Cyclobutan-Einheit gebunden werden können.

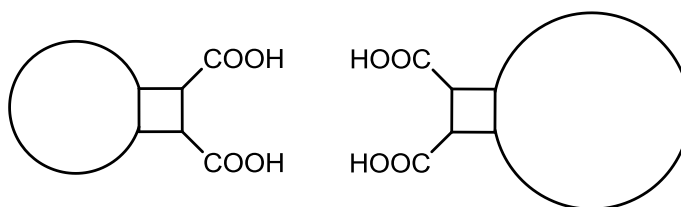


Abb. 2.3: Cyclobutan-Systeme mit unterschiedlich langen Sicherheitsleinen und je zwei Carboxyl-Gruppen zur Anbindung im AFM.

Für die Messung von kovalenten Bindungsbrüchen im AFM kann man sich also das Sicherheitsleinen-Konzept zu Hilfe nehmen. Deutlich schwächere Bindungen stehen in geringerer bis gar keiner Konkurrenz zu den kovalenten Silan-Bindungen, da sie leichter brechen. Folglich ist das Sicherheitsleinenkonzept hier nicht nötig. Trotzdem wurden

beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen bisher nur sehr wenig unter mechanochemischen Bedingungen untersucht (vgl. Kap. 1.5).^[48,52,53] Deshalb bestand eine weitere Aufgabe dieser Arbeit darin, verschiedene Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivate zur Anbindung im AFM zu synthetisieren. Für die Anbindung sollten entsprechende funktionelle Gruppen an den Hamilton-Rezeptor gebunden werden. Neben der bereits angesprochenen Carboxyl-Gruppe bietet sich auch eine Amino-Gruppe zur Bildung einer Amid-Bindung oder eine Alkin-Gruppe für die Bildung eines Triazols an. Natürlich müssen die Hamilton-Rezeptoren auch gut löslich sein. Hierfür eignen sich Hamilton-Rezeptoren mit verzweigten Ethylhexylamiden.^[26]

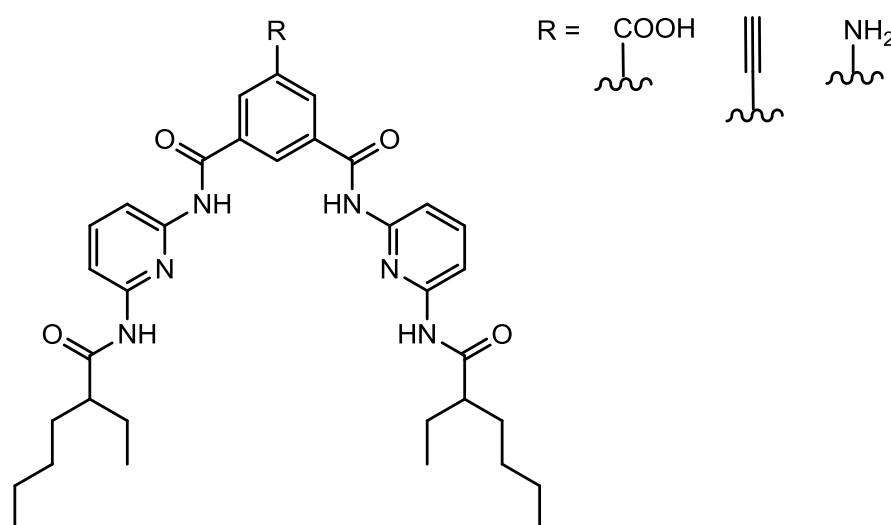


Abb. 2.4: Drei mögliche Hamilton-Rezeptoren mit verschiedenen funktionellen Gruppen zur Anbindung im AFM.

Eine direkte Verknüpfung von funktionellen Gruppen mit Barbitursäure ist nur bedingt möglich. Einen Ausweg bieten hier Barbitursäure-Derivate mit Benzyliden- oder Benzyl-Gruppen in 5-Position, da in der *para*-Position der Benzyliden- bzw Benzyl-Gruppen verschiedene funktionelle Gruppen denkbar sind.

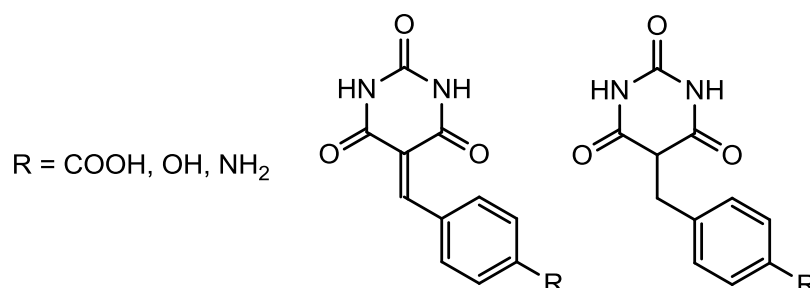


Abb. 2.5: Verschiedene mögliche Benzyliden- und Benzylbarbitursäure-Derivate.

3 Cycloreversionen

3.1 Triazol als Mechanophor

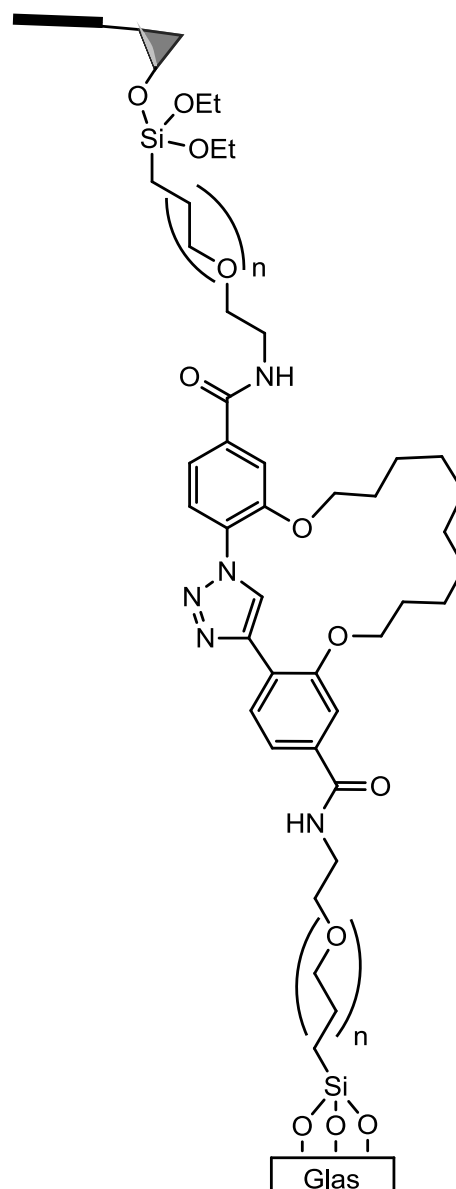
Lokalisierung eines mechanochemischen Bindungsbruchs durch Einbettung des Mechanophors in einen Makrocyclus

Doreen Schütze, Katharina Holz, Julian Müller, Martin K. Beyer*, Ulrich Lüning*, Bernd Hartke*, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 2587-2590. DOI: 10.1002/ange.201409691

Reprinted with permission from John Wiley and Sons. © 2015 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Ein 1,2,3-Triazol, integriert in einen Makrocyclus, wurde als Ringöffnungsmechanophor zur mechanochemischen Untersuchung im Rasterkraftmikroskop (Atomic Force Microscope, AFM) synthetisiert. Die Synthese erfolgte in zehn Stufen. Für die Anbindung wurden zwei terminale Carbonsäuren bereit gestellt, welche durch Amid-Bindungen an Polyethylenglycol-(PEG)-Spacer gebunden wurden. Diese Spacer waren kovalent mit dem Tip und der Oberfläche des AFM verankert. Der Tip wurde mechanisch von der Oberfläche weggefahren, um durch Einzelmolekülkraftspektroskopie mechanische Bindungsbrüche zu detektieren.

Da das Triazol über Aryl-Brücken in den als Sicherheitsleine dienenden Macrocyclus eingebunden ist, konnte abschließend nicht bestimmt werden, ob es sich bei den Bindungsbrüchen um eine Cycloreversion oder den Bruch einer C-N- bzw. C-C-Bindung handelt. Die AFM-Messungen wurden von SCHÜTZE durchgeführt, während MÜLLER die quantenchemischen Berechnungen übernahm.



Mechanophore

DOI: 10.1002/ange.201409691

Lokalisierung eines mechanochemischen Bindungsbruchs durch Einbettung des Mechanophors in einen Makrocyclus**

Doreen Schütze, Katharina Holz, Julian Müller, Martin K. Beyer,* Ulrich Lüning* und Bernd Hartke*

Professor Hermann E. Gaub zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Mechanophore besitzen eine mechanisch labile Bindung, die durch eine äußere mechanische Kraft gebrochen werden kann. Mithilfe eines Rasterkraftmikroskops (atomic force microscope, AFM) kann die anliegende Kraft quantitativ gemessen und kontrolliert werden. Hier berichten wir über die Synthese eines Makrocyclus, der den Mechanophor sowie eine aliphatische Kohlenwasserstoffkette enthält, die beim Bindungsbruch im Mechanophor als „Sicherheitsleine“ fungiert. Diese Ringöffnungsmechanophoreinheit ist zwischen Polyethylenglykol-Spacermolekülen eingebettet, um kraftspektroskopische Einzelmolekülstudien zu ermöglichen. Der Längenzuwachs beim Bruch des Mechanophors wird gemessen und mit quantenchemischen Rechnungen verglichen.

Durch den gezielten Einbau von Mechanophoren^[1–3] in lange Polymerketten^[3,4] ist eine Vielzahl mechanochemischer Reaktionen nachgewiesen worden, mit dem Ziel, mechanische Funktionsmaterialien zu entwickeln. Verschiedene Cycloreversionsmechanophore sind aus der Literatur bekannt.^[5–7] Eine in Polymethylacrylat eingebettete 1,2,3-Triazol-Einheit^[6,7] schien eine mechanisch induzierte Cycloreversion einzugehen. Das würde zeigen, dass Klickchemie mechanisch reversibel ist, allerdings ist die Gültigkeit dieser experimentellen Daten derzeit umstritten.^[8]

Um die mutmaßliche mechanochemisch induzierte Cycloreversion von 1,2,3-Triazol mit einem anderen experimentellen Ansatz anzugehen, haben wir einen Ringöffnungsmechanophor entwickelt, der es erlaubt, die mechanochemische Aktivierung des 1,2,3-Triazols auf Einzelmolekülniveau zu untersuchen. Im Gegensatz zu einfachen Bindungsbruchmechanophoren, die zum Polymerbruch an einer bestimmten Stelle führen, kommt es bei der Aktivierung von Ringöffnungsmechanophoren zu einer Verlängerung des Polymers. Der Ringöffnungsmechanophor mit der größten bekannten Verlängerung, 0.4 nm, ist ein Bicyclo[3.2.0]heptan.^[9] Hier berichten wir über die Synthese eines Ringöffnungsmechanophors mit einer Verlängerung von mehr als 1.0 nm. Die Verlängerung wird direkt mittels Einzelmolekülkraftspektroskopie (SMFS, single molecule force spectroscopy) gemessen^[10,11–14] und mit quantenchemischen Rechnungen verglichen.

Der Entwurf des Mechanophors ist durch die Arbeit von Fernandez und Mitarbeitern inspiriert, die ein verändertes Protein nutzten, um die Kraftabhängigkeit der bimolekularen Disulfidreduktion mittels SMFS zu untersuchen.^[15] In unserem Ringöffnungsmechanophor **14** liegt die zu brechende Bindung im kürzeren Zweig des Makrocyclus, der die 1,2,3-Triazol-Einheit enthält. Der längere Zweig ist eine Alkylkette, die die „Sicherheitsleine“ darstellt. Die terminalen Carbonsäuregruppen erlauben es uns, den Mechanophor zwischen Polyethylenglykol(PEG)-Spacermolekülen, die für SMFS benötigt werden, einzubauen.

Das Triazol **14** wurde in zehn Stufen synthetisiert, beginnend mit dem Schützen der Carbonsäuregruppe von **1** als Methylester.^[16] Die Veretherung von **2** mit Hex-5-en-1-ol (**3**) über eine Mitsunobu-Reaktion ergab **4**. Zur Reduktion der Nitrogruppe wurde Zinnchlorid-Dihydrat verwendet und so das gewünschte Amin **5** erhalten. Amin **5** wurde sowohl für das Azid **7** als auch das Iodid **8** benötigt.

Zuerst wurde das Anilin **5** durch die Zugabe von Salzsäure und Natriumnitrit bei 0°C zum entsprechenden Diazoniumsalz **6** umgewandelt. Nach Zugabe von Natriumazid wurde Produkt **7** erhalten. Das Diazoniumsalz **6** konnte ebenfalls eingesetzt werden, um das Iodid **8** über eine Sandmeyer-analoge Reaktion zu bilden. Um **8** in das Alkin **10** umzuwandeln, wurde eine Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen durchgeführt. Das silylierte Alkin **9** wurde entschützt und **10** erhalten (siehe Schema 1).

Beginnend mit Alkin **10** und Azid **7** wurde das Triazol **11** in einer kupferkatalysierten [3+2]-Cycloaddition (Klickreaktion) unter Mikrowellenbestrahlung gebildet. Über eine

[*] Dipl.-Chem. D. Schütze,^[†] M. Sc. J. Müller,^[†] Prof. Dr. B. Hartke
Institut für Physikalische Chemie

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel (Deutschland)
E-Mail: hartke@pctc.uni-kiel.de

Homepage: <http://ravel.pctc.uni-kiel.de/>

M. Sc. K. Holz,^[†] Prof. Dr. U. Lüning
Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel (Deutschland)
E-Mail: luening@oc.uni-kiel.de

Homepage: <http://www.luening.otto-diels-institut.de/de>

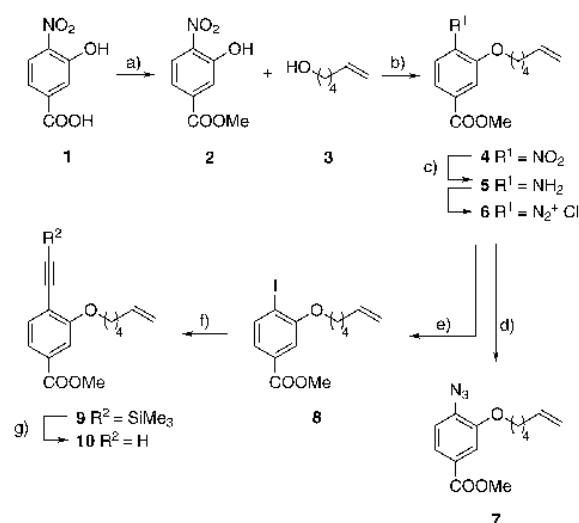
Prof. Dr. M. K. Beyer
Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Technikerstraße 25, 6020 Innsbruck (Österreich)
E-Mail: martin.beyer@uibk.ac.at

Homepage: <http://www.uibk.ac.at/ionen-angewandte-physik/>

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung im SFB 677: „Funktion durch Schalten“. Verbindung **2** wurde von Isabel Köhl zur Verfügung gestellt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409691> zu finden.

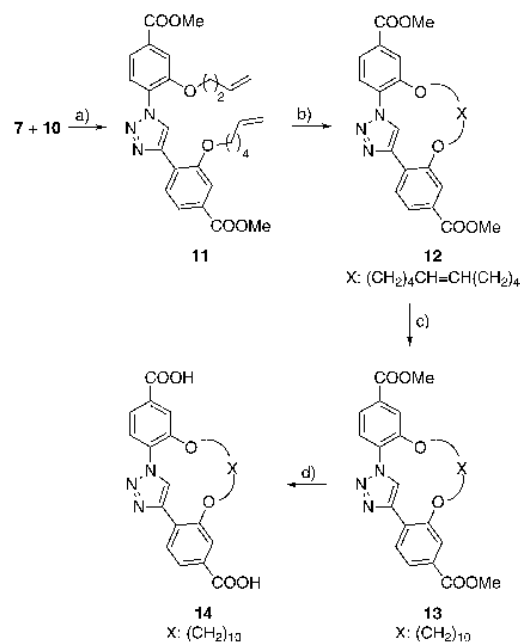


Scheme 1. Synthese von Azid **7** und Alkin **10**: a) MeOH, H₂SO₄, 24 h, Rückfluss, 99%; b) 1. THF, PPh₃, 2. DIAD, 30 min, 0°C, 3. 22 h, RT, 83%; c) EtOH, SnCl₂·2H₂O, AcOH, 1 h, 75°C, 87%; d) 1. H₂O, HCl, 0°C, 2. NaNO₂, 20 min, 0°C, 3. NaN₃, 30 min, 0°C, 57%; e) 1. Aceton, HCl, 0°C, 2. NaNO₂, 2 h, 0°C, 3. KI, 30 min, 0°C, 15 min, 80°C, 81%; f) Me₃SiC≡CH, THF, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, NEt₃, 20 h, RT, 74%; g) CHCl₃, Bu₄NF, 16 h, RT, 95%.

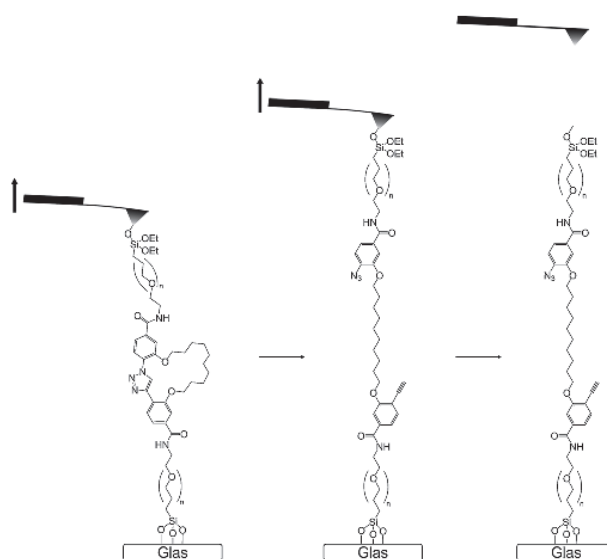
Ringschlussmetathese wurde die Sicherheitsleine eingeführt, und das makrocyclische Alken **13** wurde isoliert. Die Hydrierung der Doppelbindung wurde unter Verwendung von Platin(IV)-oxid und Wasserstoff durchgeführt, um den gesättigten Makrocyclus **13** zu bilden. Eine Esterspaltung als letzter Schritt führte zur Dicarbonsäure **14** (siehe Schema 2 und Hintergrundinformationen).

Zur Untersuchung des mechanochemischen Ringöffnungsverhaltens von **14** wurde das Molekül über eine Amidbindung kovalent an eine PEG-Kette gebunden, die über einen Silananker kovalent an eine Glasoberfläche gebunden war (siehe Schema 3). SMFS wurde im Fliegenfischen-Modus^[17] durchgeführt. Der PEG-silanisierte Cantilever wurde wiederholt an die Glasoberfläche angenähert, wobei die Spitze permanent mit der Lösung benetzt war. In weniger als 10% der Annäherungen wurde eine zweite Amidbindung zwischen der terminalen Aminogruppe des PEG und der zweiten Carbonsäuregruppe von **14** ausgebildet. Die Kraft-Ausdehnungs-Kurve (wobei sich Ausdehnung auf das Piezoelement des Cantilevers bezieht) zeigt die charakteristische Form eines gestreckten PEG-Moleküls^[18] (Abbildung 1).

In der überwiegenden Mehrzahl erfolgreicher Anbindungen wurde nur ein einfaches Abrissereignis beobachtet, welches dem Abriss des Silanoberflächenankers zugeordnet wird.^[11–14,19] In ca. 5% der aufgenommenen Kraft-Ausdehnungs-Kurven wurden hingegen zwei Abrissereignisse beobachtet. Diese Doppelabrissereignisse traten entweder aufgrund der mechanochemischen Ringöffnung von Makrocyclus **14** oder durch die gleichzeitige Anbindung zweier Polymerketten auf. Im Fall der mechanochemischen Ringöffnung wurde dasselbe Polymer vor und nach dem ersten



Scheme 2. Synthese von Makrocyclus **14** aus Azid **7** und Alkin **10**: a) MeCN, CuI, Et₃NiPr₂, MW, 10 min, 100°C, 120 W, 71%; b) CH₂Cl₂, Grubbs-Katalysator 1. Gen., 36 h, RT, 77%; c) CHCl₃, PtO₂, H₂, 24 h, RT, 97%; d) THF, MeOH, H₂O, LiOH·H₂O, 1. 5 min, 50°C, 2. 15 h, RT, 96%.



Scheme 3. **14** ist kovalent zwischen zwei PEG-Ketten verankert, die wiederum kovalent zwischen einer Glasoberfläche und einem Si₃N₄-Cantilever verankert sind. Beim Strecken des Moleküls wird ein Doppelabriss beobachtet, sofern der Bindungsbruch zuerst im Triazol-Zweig von **14** (Cycloreversion gezeigt) auftritt. Eine charakteristische Längenzunahme wird mit dem AFM gemessen.

Abrissereignis gestreckt, was zu identischen Steigungen der Kraftkurve führte, wie in Abbildung 1 gezeigt. Wenn mehrere Polymerketten angebunden waren, änderte sich die Steigung nach dem ersten Abrissereignis. Diese Kurven wurden aus-

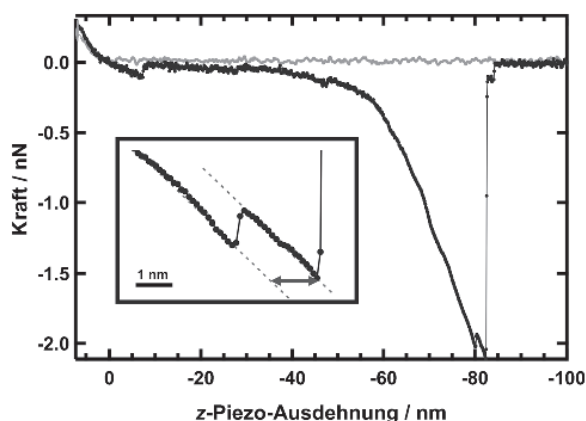


Abbildung 1. Kraft-Ausdehnungs-Kurve mit einem der seltenen Doppelabrisse, die dem Abriss von **14** zugeordnet sind (Kurve 3 in Tabelle 1). Die Vergrößerung zeigt, dass die Steigung in der Kraft-Ausdehnungs-Kurve dieselbe vor und nach dem Abrissereignis ist. Die Längenänderung wird aus der Abbildung als die horizontale Verschiebung der Kraft-Ausdehnungs-Kurve abgelesen.

sortiert. Nach genauer Untersuchung aller Kraft-Ausdehnungs-Kurven mit Doppelabrisse blieben nur drei Kurven übrig, in denen die Steigung sich vor und nach dem ersten Abrissereignis nicht änderte. In diesen Kurven wurde die Längenzunahme wie in Abbildung 1 beschrieben gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst, mit einer konservativen Ungenauigkeit von ± 0.2 nm für die Längenänderung, basierend auf der Ungenauigkeit der Positionierung der parallelen Ausgleichsgeraden in den Kraft-Ausdehnungs-Kurven.

Tabelle 1: Abrisskraft und Verlängerung gemessen in den Kraft-Ausdehnungs-Kurven, die ein Doppelabrisseereignis aufweisen.

Kraft-Ausdehnungs-Kurve	Abrisskraft [nN]	Verlängerung Δx (experimentell) [nm]	Verlängerung Δx (COGEF) [nm]
1	1.11 ± 0.01	1.2 ± 0.2	1.01 ± 0.20
2	1.21 ± 0.02	1.2 ± 0.2	1.01 ± 0.20
3	2.05 ± 0.03	1.4 ± 0.2	1.05 ± 0.20

Nach Bielawski und Mitarbeitern^[6,7] sollte diese Längenzunahme einer mechanochemischen Retro-Klickreaktion des Makrocyclus **14** zuzuordnen sein. Allerdings würde ein Bindungsbruch zwischen dem Triazol und seinen Phenylankern, wobei der Triazolring intakt bleibt, zur selben Reaktion des AFM führen. Daher können diese Ereignisse hier nicht unterschieden werden. Im Einzelmolekülexperiment ist der Einsatz spektroskopischer Standardmethoden zur weiteren Differenzierung zwischen den möglichen Produkten nicht möglich.

Die Beobachtung von nur drei Ringöffnungsereignissen in mehreren tausenden Kraft-Ausdehnungs-Kurven zeigt deutlich, dass die Aryl-Triazol-Aryl-Einheit mechanisch stabiler ist als die Silanoberflächenanker.^[11] Da in Force-Ramp-Experimenten die Abrisskräfte über einen Bereich von mehr

als 1 nN streuen,^[12] ist es durchaus sinnvoll, dass in seltenen Fällen die mechanisch stabilere Bindung zuerst bricht. Mit dem hier beschriebenen Sicherheitsleinenkonzept können wir diese Ereignisse eindeutig identifizieren und die Abrisskraft messen. Leider waren die Ereignisse in diesem Fall so selten, dass eine quantitative statistische Analyse nicht möglich war.

Unter den verfügbaren quantenchemischen Methoden zur Beschreibung kovalenter Mechanochemie^[2,20,21] ist die COGEF-Methode (constrained geometries simulate external force)^[20] sehr gut geeignet, um die AFM-Experimente im Force-Ramp-Modus zu beschreiben. COGEF-Rechnungen wurden hier verwendet, um die erwartete Verlängerung – bedingt durch die mechanochemische Ringöffnung von **14** und die Streckung der $(\text{CH}_2)_{10}$ -Sicherheitsleine – zu bestimmen. Da nur der Längenunterschied vor und nach der mechanochemischen Ringöffnung von Interesse war, wurde nur die kraftabhängige strukturelle Verformung des Anfangs- und Endzustands modelliert.

Der Anfangszustand wurde durch zwei Phenylringe, die über ein 1,2,3-Triazol verbunden sind, der Endzustand durch zwei über die Sicherheitsleine verbundene Phenylringe dargestellt (Abbildung 2). Die PEG-Molekülketten wurden in

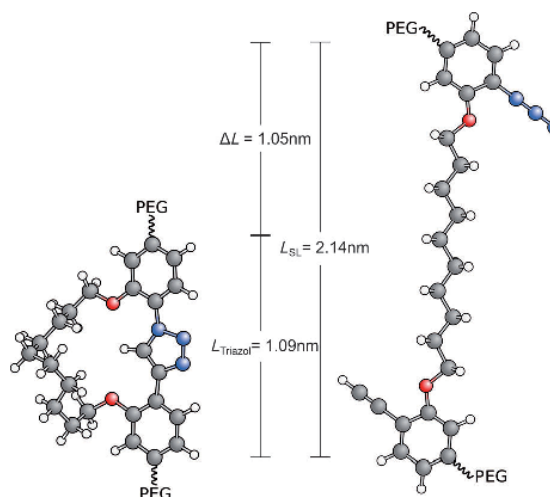


Abbildung 2. COGEF-Berechnung des Längenzuwachses durch die mechanochemische Ringöffnung von Makrocyclus **14**.

die Berechnungen nicht einbezogen. Für beide Konfigurationen wurde eine Serie relaxierter Scans durchgeführt. Die Zugkräfte wurden aus der ersten Ableitung der Energie-Abstands-Kurven bestimmt. Aus den resultierenden Kraft-Abstands-Kurven wurde die Längendifferenz zwischen der Anfangs- und Endkonfiguration bei dem experimentellen Kraftwert ermittelt. Daraus ergab sich eine theoretisch abgeschätzte Längenänderung durch die mechanochemische Ringöffnung von 1.05 ± 0.20 nm bei einer Kraft von 2.05 nN. Das ist zwar etwas kürzer als der experimentelle Wert, allerdings gibt es mehrere Effekte, die zu signifikanten Unsicherheiten beitragen. Die Simulationsbedingungen waren Vakuum bei 0 K, während die Experimente in Lösung bei Raumtemperatur durchgeführt wurden. Der C-N-Bindungs-

bruch anstelle der Cycloreversion des 1,2,3-Triazols würde die Geometrie der Arylgruppen leicht verändern. Die hohe Kraft von 2.05 nN, die auf die Struktur wirkt, deformiert die Bindungspotentiale und vergrößert deren Anharmonizität, was wiederum zur thermischen Expansion der PEG-Kette führt. Ferner wurde gezeigt, dass der Hebelarmeffekt signifikant ist.^[22] All diese Effekte rechtfertigen eine konservative Abschätzung der Unsicherheit mit ± 0.20 nm.

Die Kombination von maßgeschneiderter Mechanophorsynthese, AFM-Experimenten und quantenchemischen Rechnungen zeigt, dass beliebige Bindungen in einen Makrocyclen eingebettet und selektiv durch eine externe mechanische Kraft, die über PEG-Linkermoleküle übertragen wird, adressiert werden können. Sogar eine geringe Zahl an Abrissereignissen des Mechanophors kann durch die charakteristische Längenzunahme in Kombination mit der gleichbleibenden Steigung in der Kraft-Ausdehnungs-Kurve vor und nach dem Abrissereignis eindeutig identifiziert werden. Mit dem derzeitigen molekularen Aufbau können wir nicht bestimmen, ob wir hier mechanochemisch induzierte Retro-Klickreaktionen des 1,2,3-Triazolrings oder lediglich Bindungsbrüche in direkter Nachbarschaft sehen. Dennoch können wir feststellen, dass die notwendige Kraft zur Einleitung einer der beiden Reaktionen im nN-Bereich liegt. Die beschriebene Technik eröffnet eine Vielzahl von Möglichkeiten für die Entwicklung von Mechanophoren. Durch die Veränderung der Sicherheitsleinenlänge in **14** können Mechanophore mit beliebiger Verlängerung synthetisiert werden. Durch den Austausch des 1,2,3-Triazols durch z. B. Cyclobutan oder Disulfid kann die Antwort des Mechanophors auf einen bestimmten Bereich mechanischer Belastung fein abgestimmt werden. Diese zwei Freiheitsgrade machen eine Vielzahl von Mechanophoren für die Entwicklung von Funktionsmaterialien zugänglich.

Eingegangen am 2. Oktober 2014

Online veröffentlicht am 22. Januar 2015

Stichwörter: Cycloreversion · DFT-Rechnungen · Einzelmolekülkraftspektroskopie · Makrocyclen · Mechanophore

- [1] a) M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948; b) C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, *446*, 423–427; c) M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5755–5798; d) J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3806–3808; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3894–3896.
- [2] J. Ribas-Arino, D. Marx, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5412–5487.
- [3] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Polym. Int.* **2013**, *62*, 2–12.
- [4] Z. S. Kean, S. L. Craig, *Polymer* **2012**, *53*, 1035–1048.
- [5] a) M. J. Kryger, M. T. Ong, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, T. J. Martinez, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4558–4559; b) M. J. Kryger, A. M. Munaretto, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18992–18998; c) H. M. Klukovich, Z. S. Kean, S. T. Iacono, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17882–17888; d) K. M. Wiggins, J. A. Syrett, D. M. Haddleton, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7180–7189; e) J. N. Brantley, S. S. M. Konda, D. E. Makarov, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9882–9885.
- [6] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Science* **2011**, *333*, 1606–1609.
- [7] Y. Lin, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2006–2007; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2046–2047.
- [8] M. McNutt, *Science* **2014**, *344*, 1460.
- [9] Z. S. Kean, A. L. Black Ramirez, Y. Yan, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12939–12942.
- [10] a) E. L. Florin, V. T. Moy, H. E. Gaub, *Science* **1994**, *264*, 415–417; b) P. Schwaderer, E. Funk, F. Achenbach, J. Weis, C. Bräuchle, J. Michaelis, *Langmuir* **2008**, *24*, 1343–1349; c) J. Liang, J. M. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3528–3534.
- [11] M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, *283*, 1727–1730.
- [12] S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3664–3668.
- [13] S. W. Schmidt, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5994–5999.
- [14] S. W. Schmidt, P. Filippov, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *ACS Nano* **2012**, *6*, 1314–1321.
- [15] a) A. P. Wiita, S. R. K. Ainarapu, H. H. Huang, J. M. Fernández, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 7222–7227; b) S. R. Koti Ainarapu, A. P. Wiita, L. Dougan, E. Uggerud, J. M. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6479–6487.
- [16] C. Börger, H.-J. Knölker, *Synlett* **2008**, 1698–1702.
- [17] M. Rief, F. Oesterhelt, B. Heymann, H. E. Gaub, *Science* **1997**, *275*, 1295–1297.
- [18] a) F. Oesterhelt, M. Rief, H. E. Gaub, *New J. Phys.* **1999**, *1*, 6; b) Y. Xue, X. Li, H. Li, W. Zhang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4348.
- [19] a) S. W. Schmidt, T. Christ, C. Glockner, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Langmuir* **2010**, *26*, 15333–15338; b) M. F. Pill, S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, A. Kersch, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 044321; c) S. W. Schmidt, M. F. Pill, A. Kersch, H. Clausen-Schaumann, M. K. Beyer, *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 357–367.
- [20] M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7307–7312.
- [21] a) L. Garnier, B. Gauthier-Manuel, E. W. van der Vegte, J. Snijders, G. Hadzioannou, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2497; b) M. K. Beyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4913–4915; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5062–5064; c) M. F. Iozzi, T. Helgaker, E. Uggerud, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 2537–2546; d) M. F. Iozzi, T. Helgaker, E. Uggerud, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 2308–2315; e) J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4190–4193; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4254–4257; f) K. Wolinski, J. Baker, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 2403–2417; g) M. T. Ong, J. Leiding, H. Tao, A. M. Virshup, T. J. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6377–6379; h) A. Bailey, N. J. Mosey, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 044102; i) U. F. Röhrig, I. Frank, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 8670–8674; j) D. Aktah, I. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3402–3406.
- [22] a) J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10609–10614; b) H. M. Klukovich, T. B. Kouznetsova, Z. S. Kean, J. M. Lenhardt, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2012**, *5*, 110–114.



Supporting Information

© Wiley-VCH 2015

69451 Weinheim, Germany

Pinpointing Mechanochemical Bond Rupture by Embedding the Mechanophore into a Macrocycle**

Doreen Schütze, Katharina Holz, Julian Müller, Martin K. Beyer, Ulrich Lüning,* and Bernd Hartke**

ange_201409691_sm_miscellaneous_information.pdf

Experimental Section

Synthesis

Materials and General Methods

Commercially available starting materials were used as received: platinum(IV)oxide (ABCR), ethyldiisopropylamine (Acros Organics), trimethylsilyl acetylene (Acros Organics), benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichloro ruthenium (Aldrich), triphenylphosphine (Aldrich), diisopropyl azodicarboxylate (Alfa Aesar), hex-5-en-1-ol (Alfa Aesar), stannous dichloride dihydrate (Alfa Aesar), tetrabutylammonium fluoride (Fluka).

All reactions were run under an atmosphere of nitrogen. Flasks were flame-dried and cooled under a stream of nitrogen.

For the microwave assisted reaction, a Focused MicrowaveTM Synthesis System, type Discover, CEM was used.

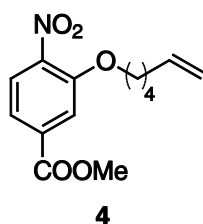
NMR spectra were recorded with Bruker DRX 500 or AV 600 instruments. Assignments are supported by COSY, HSQC and HMBC experiments. Even when obtained by DEPT, the type of ¹³C signals is always listed as singlet, doublet, etc. All chemical shifts are referenced to TMS or to the residual proton or carbon signal of the solvent. If not differently assigned, all couplings are ³J_{HH} couplings.

EI/CI mass spectra were recorded with a Finnigan MAT 8200 or MAT 8230. ESI mass spectra were recorded with an Applied Biosystems Mariner Spectrometry Workstation. MALDI-TOF mass spectra were recorded with a Bruker-Daltonics Biflex III instrument and with Cl-CCA (α -cyano-4-chlorocinnamic acid) as matrix.

IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer Spectrum 100 equipped with a MKII Golden Gate Single Reflection ATR unit. Elemental analyses were carried out with a Euro EA 3000 Elemental Analyzer from Euro Vector.

Experimental Procedures

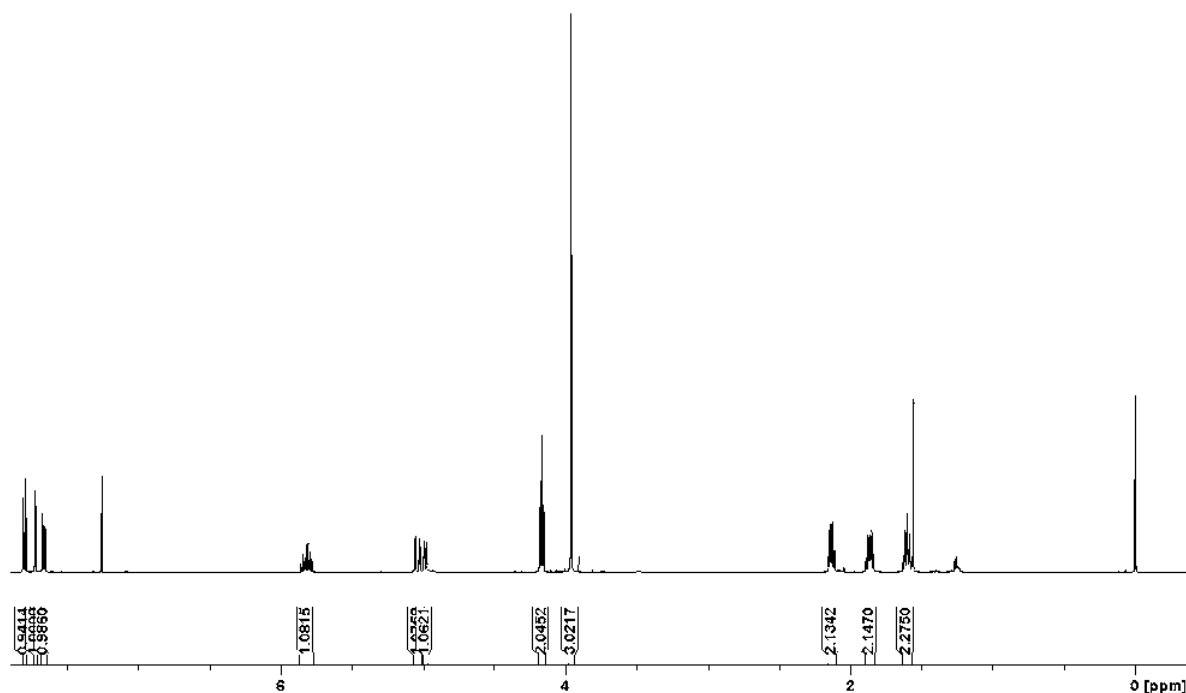
Synthesis of methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-nitrobenzoate (4):



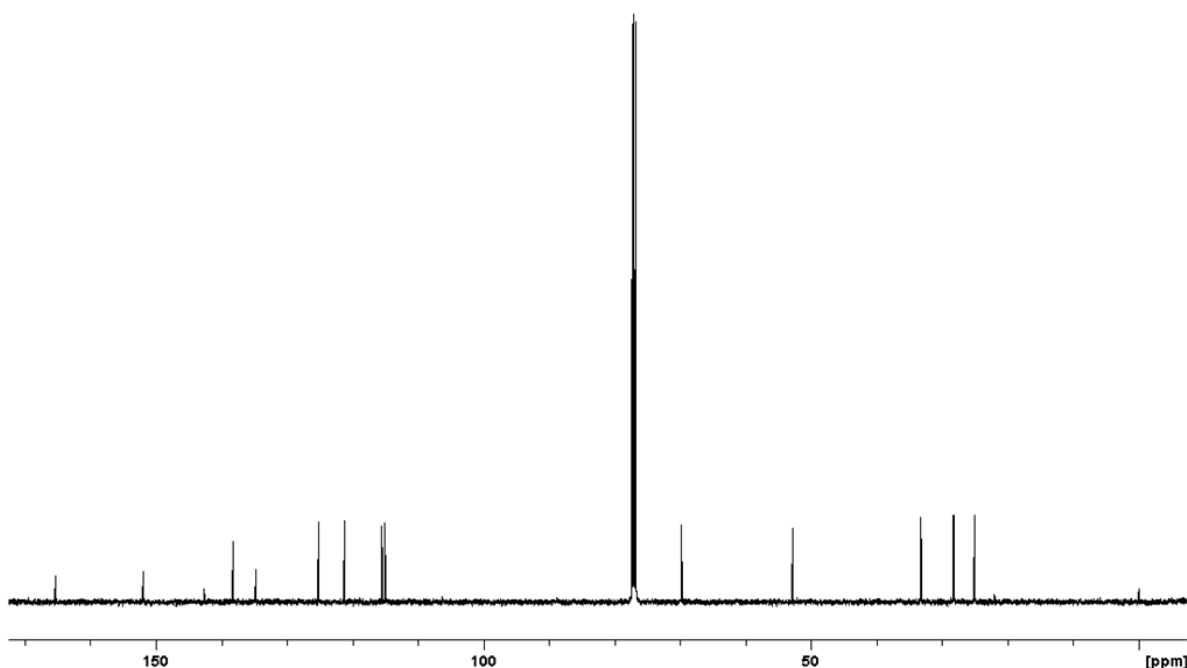
In anhydrous THF (100 mL), methyl 3-hydroxy-4-nitrobenzoate (**2**, 4.93 g, 25.0 mmol), hex-5-en-1-ol (**3**, 4.30 mL, 37.5 mmol) and triphenylphosphine (8.52 g, 32.5 mmol) were dissolved. The solution was cooled to 0 °C and a solution of diisopropyl azodicarboxylate (7.22 mL, 37.5 mmol) in anhydrous THF (4.00 mL) was added dropwise and slowly. The solution was stirred for 30 min, the cooling was removed, and after additional stirring for 22 h at room temp., a sodium hydroxide solution (1 M, 100 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic phase was washed with brine (50 mL) and dried with magnesium sulfate.

After evaporation of the solvent in vacuo, the crude product was purified by column chromatography (silica gel; dichloromethane, $R_f = 0.68$) to yield **4** (5.76 g, 83 %) as a yellow solid (m.p. 42 °C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 7.73 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, Ar-2-*H*), 7.66 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 5.82 (ddt, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, aliph-5-*H*), 5.04 (ddt, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, aliph-6-*H*_Z), 4.99 (ddt, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, aliph-6-*H*_E), 4.17 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2 H, aliph-1-*H*), 3.96 (s, 3 H, COOCH_3), 2.14 (m_c, 2 H, aliph-4-*H*), 1.86 (m_c, 2 H, aliph-2-*H*), 1.60 (m_c, 2 H, aliph-3-*H*) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.3$ (s, COOCH_3), 152.0 (s, Ar-3-*C*), 142.7 (s, Ar-4-*C*), 138.3 (d, aliph-5-*C*), 135.8 (s, Ar-1-*C*), 125.2 (d, Ar-5-*C*), 121.2 (d, Ar-6-*C*), 115.5 (d, Ar-2-*C*), 115.2 (t, aliph-6-*C*), 69.8 (t, aliph-1-*C*), 52.8 (q, COOCH_3), 33.2 (t, aliph-4-*C*), 28.3 (t, aliph-2-*C*), 25.1 (t, aliph-3-*C*) ppm.



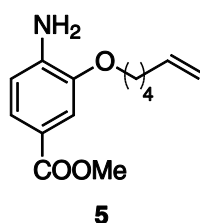
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3083 (arom. C-H), 2950 (C-H), 2870 (OC-H), 1722 (C=O), 1610, 1588 (arom. C=C), 1519 (C-NO₂), 1391 (C-H), 1294, 1235 (CO-O-C), 840, 827 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z = 279 [M]⁺, 197 [M-C₆H₁₀]⁺, 166 [M-C₆H₁₀NO]⁺.

MS (CI, isobutane): m/z = 250 [M+H-NO]⁺.

C₁₄H₁₇NO₅ (279.1): calcd. C 60.21, H 6.14, N 5.02; found C 60.21, H 6.20, N 5.01.

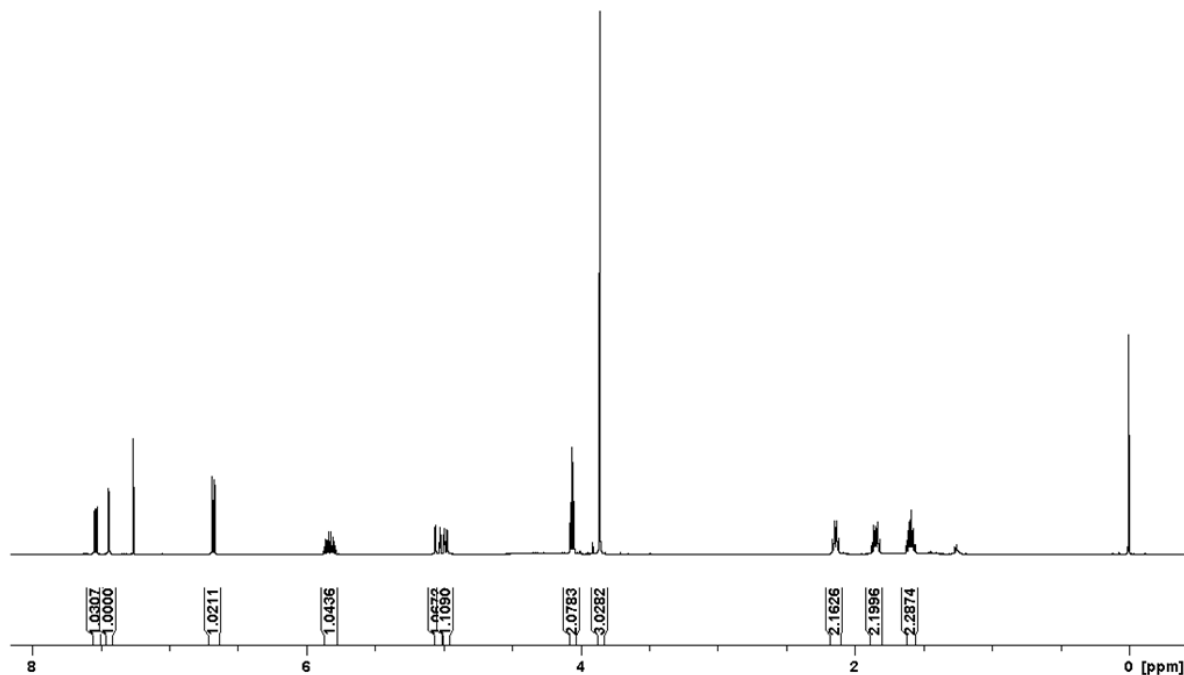
Synthesis of methyl 4-amino-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**5**):



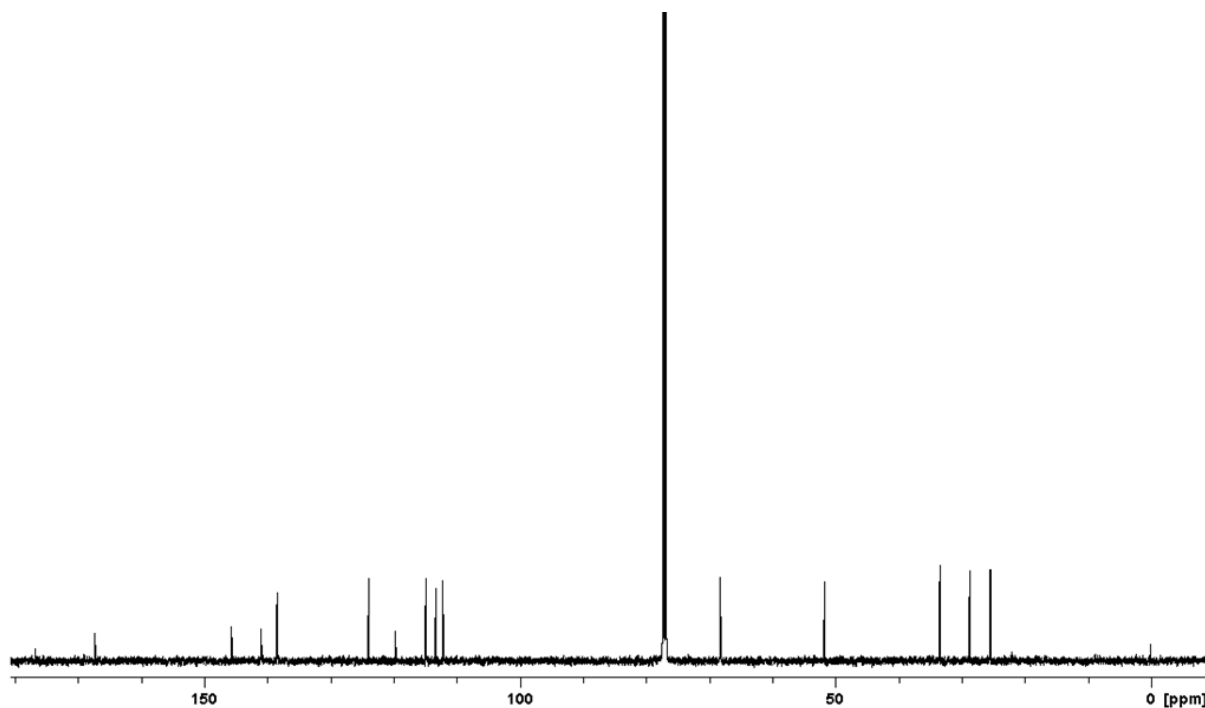
Methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-nitrobenzoate (**4**, 7.50 g, 26.9 mmol) and stannous dichloride dihydrate (42.0 g, 188 mmol) were dissolved in ethanol (150 mL). Acetic acid (2 M, 20 mL) was added and the solution was heated at 75 °C for 1 h. After cooling to room temp., a solution of sat. sodium carbonate was added until pH 9 was reached. Phases were separated, the aqueous phase was extracted with dichloromethane, ethyl acetate and *tert*-butyl methyl ether (75 mL each) and the combined organic phase was dried with magnesium sulfate. The solvents were evaporated in vacuo to yield product **5** (5.82 g, 87 %) without further purification as a green solid (m.p. 57 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 7.44 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, Ar-2-*H*), 6.78 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 5.83 (ddt, ³*J* = 16.9 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, 1 H, aliph-5-*H*), 5.04 (ddt, ³*J* = 17.1 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, aliph-6-*H*_Z), 4.98 (ddt, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, aliph-6-*H*_E), 4.06 (t,

$^3J = 6.5$ Hz, 2 H, aliph-1-*H*), 3.86 (s, 3 H, COOCH₃), 2.14 (m_c, 2 H, aliph-4-*H*), 1.84 (m_c, 2 H, aliph-2-*H*), 1.59 (m_c, 2 H, aliph-3-*H*) ppm.



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.3$ (s, COOCH₃), 145.6 (s, Ar-3-*C*), 141.0 (s, Ar-4-*C*), 138.4 (d, aliph-5-*C*), 123.9 (d, Ar-6-*C*), 119.7 (s, Ar-1-*C*), 114.9 (t, aliph-6-*C*), 113.3 (d, Ar-5-*C*), 112.1 (d, Ar-2-*C*), 68.2 (t, aliph-1-*C*), 51.7 (q, COOCH₃), 33.4 (t, aliph-4-*C*), 28.7 (t, aliph-2-*C*), 25.4 (t, aliph-3-*C*) ppm.



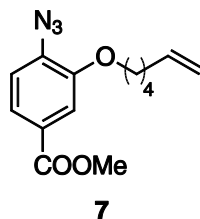
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3483, 3361$ (NH₂), 3080 (arom. C-H), 2943 (C-H), 2871 (OC-H), 1688 (C=O), 1617, 1592 (arom. C=C), 1289 (C-H), 1260, 1229 (CO-O-C), 873, 822 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): $m/z = 249$ [M]⁺, 167 [M-C₆H₁₀]⁺, 136 [M-C₇H₁₃O]⁺.

MS (CI, isobutane): $m/z = 250$ [M+H]⁺.

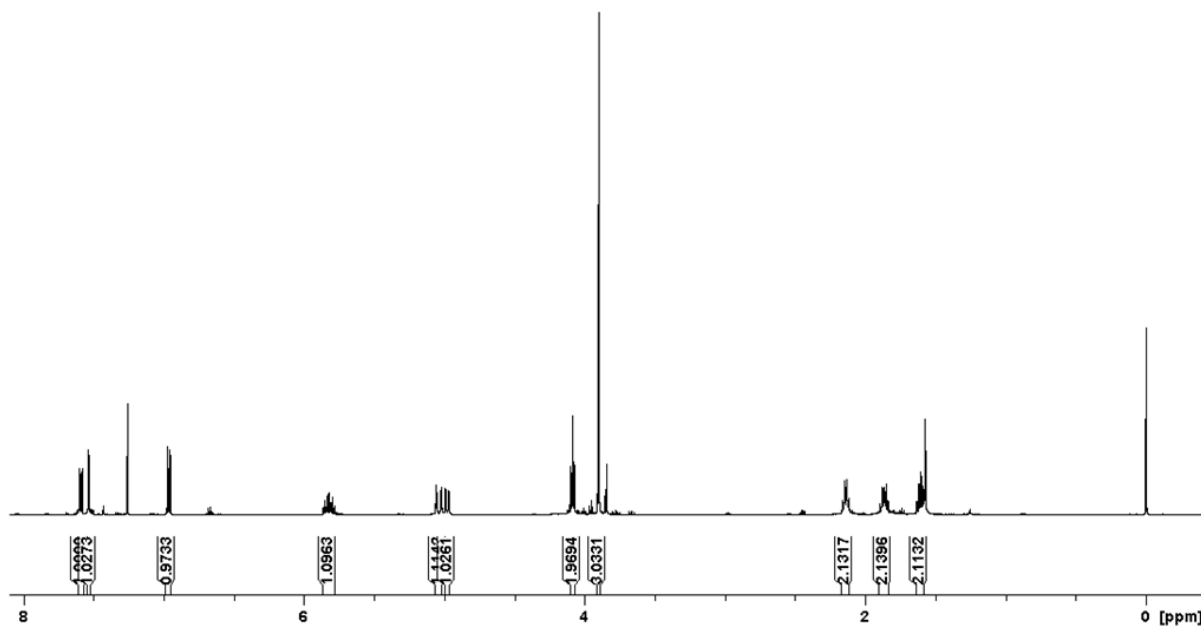
$C_{14}H_{19}NO_3 \cdot 0.1 H_2O$ (250.9) calcd. C 66.96, H 7.71, N 5.58; found C 66.99, H 7.89, N 5.65.

Synthesis of methyl 4-azido-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**7**):



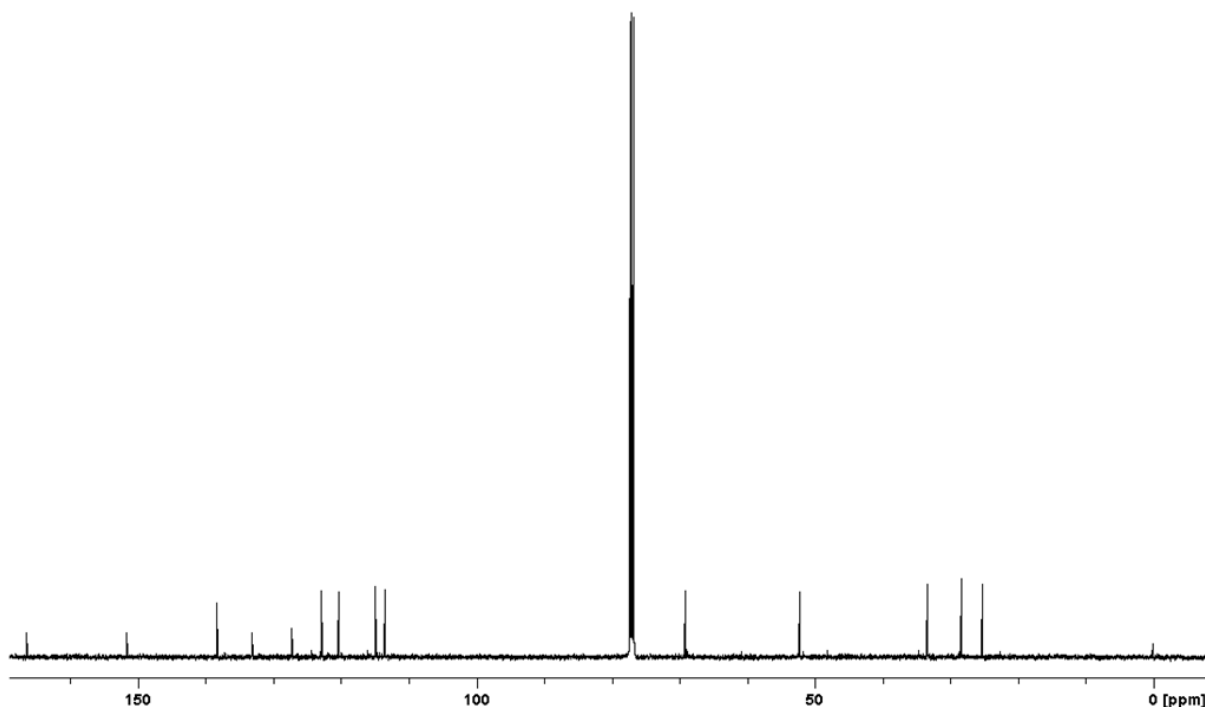
At 0 °C, methyl 4-amino-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**5**, 1.70 g, 6.80 mmol) was suspended in hydrochloric acid (6 M, 8.8 mL). During 20 min, a solution of sodium nitrite (1.2 M, 10.2 mL) was added slowly and dropwise to the mixture keeping the temp. under 5 °C. Stirring was continued for another 20 min. Subsequently, a solution of sodium azide (1.6 M, 20.4 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. The solution was allowed to warm to room temp., diethyl ether (50 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 20 mL) and the combined organic phase was washed with brine (20 mL), sat. aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20 mL), and brine again (20 mL). After drying with magnesium sulfate, the solvent was evaporated in vacuo and the crude product was purified by column chromatography (silica gel; dichloromethane, R_f = 0.62) to yield **7** (1.07 g, 57 %) as a red oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.59 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 7.54 (d, 4J = 1.8 Hz, 1 H, Ar-2-*H*), 6.97 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 5.83 (ddt, 3J = 16.9 Hz, 3J = 10.2 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1 H, aliph-5-*H*), 5.04 (ddt, 3J = 17.1 Hz, 2J = 2.0 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, aliph-6-*H_Z*), 4.98 (ddt, 3J = 10.2 Hz, 2J = 2.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, aliph-6-*H_E*), 4.08 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H, aliph-1-*H*), 3.90 (s, 3 H, $COOCH_3$), 2.14 (m_c, 2 H, aliph-4-*H*), 1.87 (m_c, 2 H, aliph-2-*H*), 1.60 (m_c, 2 H, aliph-3-*H*) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.5 (s, $COOCH_3$), 151.7 (s, Ar-3-*C*), 138.3 (d, aliph-5-*C*), 133.1 (s, Ar-4-*C*), 127.2 (s, Ar-1-*C*), 122.9 (d, Ar-6-*C*), 120.4 (d, Ar-5-*C*), 114.9 (t, aliph-C)

6-C), 113.5 (d, Ar-2-C), 69.1 (t, aliph-1-C), 52.2 (q, COOCH₃), 33.4 (t, aliph-4-C), 28.4 (t, aliph-2-C), 25.3 (t, aliph-3-C) ppm.



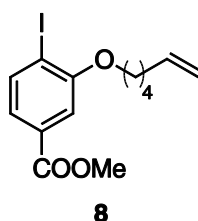
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3077 (arom. C-H), 2948 (C-H), 2132, 2096 (N₃), 1717 (C=O), 1640, 1598 (arom. C=C), 1287 (C-H), 1254, 1224 (CO-O-C), 877, 834 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z = 275 [M]⁺, 178 [M-C₆H₁₁N]⁺.

MS (CI, isobutane): m/z = 276 [M+H]⁺, 248 [M-N₂]⁺.

Due to the instability of product **7**, an elementary analysis was not carried out.

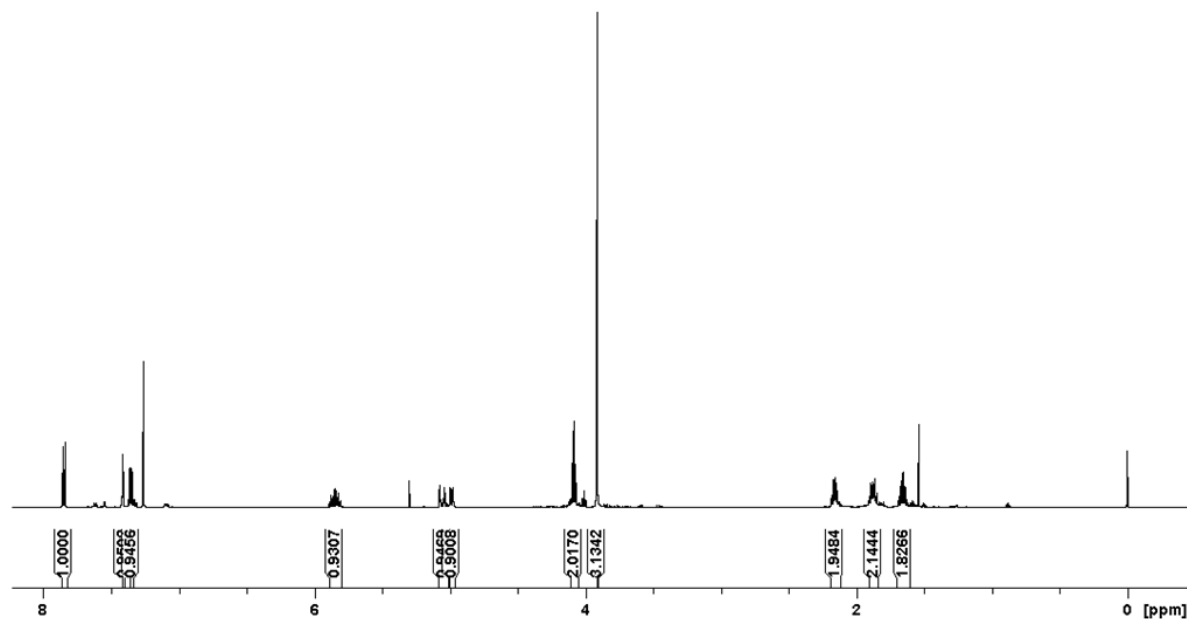
Synthesis of methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-iodobenzoate (**8**):



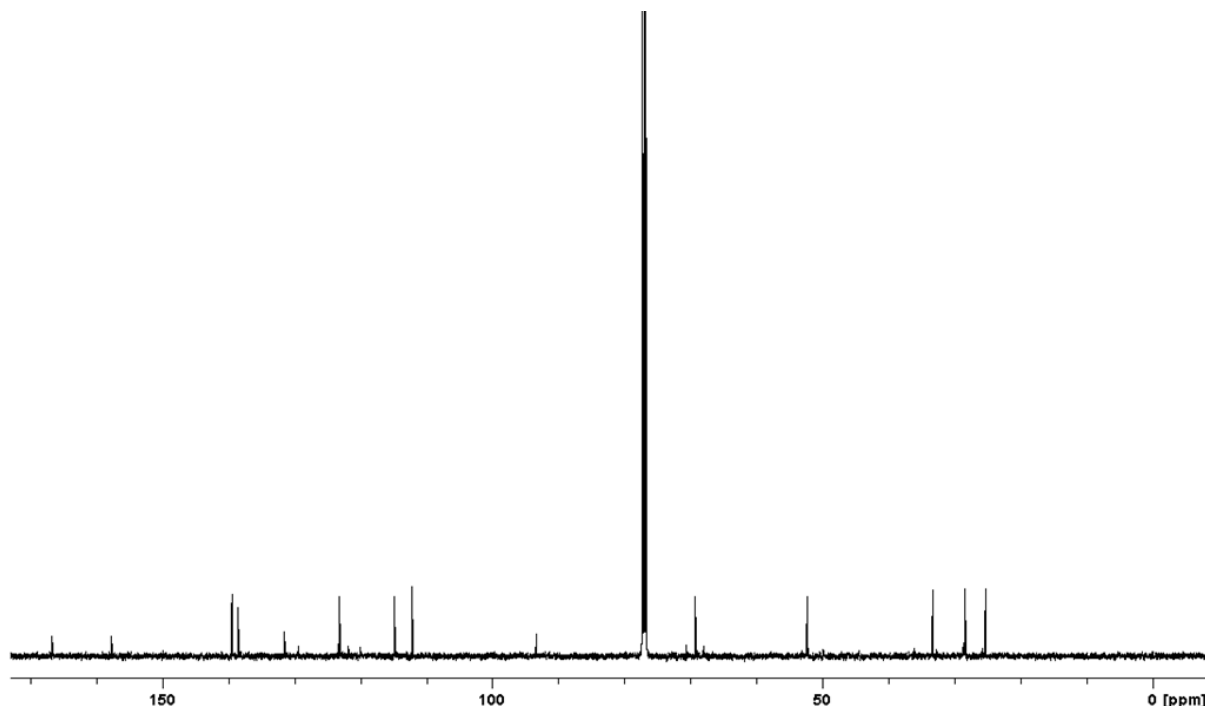
Methyl 4-amino-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**5**, 5.70 g, 22.9 mmol) was dissolved in acetone (23 mL) and cooled to 0 °C. A solution of conc. hydrochloric acid (11 mL) in water (58 mL) was added. Subsequently, a solution of sodium nitrite (3.20 g, 46.0 mmol) in water (58 mL) was added slowly and dropwise to the mixture keeping the temp. under 5 °C. Stirring was continued for 2 h and potassium iodide (7.60 g, 46.0 mmol) was added within 10 min. After 30 min of stirring at 0 °C, the solution was heated to 80 °C for 15 min and then cooled to room temp. A solution of sat. aqueous sodium thiosulfate was added until the iodine colour disappeared. Phases were separated by adding diethyl ether (30 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 30 mL) and the combined organic layer was dried with magnesium sulfate. The solvent was evaporated in vacuo and the crude product was purified

by column chromatography (silica gel; cyclohexane / ethyl acetate 9:1, $R_f = 0.40$) to yield **8** (6.68 g, 81 %) as a slightly yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 7.41 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, Ar-2-*H*), 7.35 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 5.85 (ddt, $^3J = 16.9$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, aliph-5-*H*), 5.06 (ddt, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, aliph-6-*H*_Z), 4.99 (ddt, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, aliph-6-*H*_E), 4.08 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2 H, aliph-1-*H*), 3.91 (s, 3 H, COOCH_3), 2.16 (m_c, 2 H, aliph-4-*H*), 1.88 (m_c, 2 H, aliph-2-*H*), 1.65 (m_c, 2 H, aliph-3-*H*) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (s, COOCH_3), 157.7 (s, Ar-3-*C*), 139.5 (d, Ar-5-*C*), 138.5 (d, aliph-5-*C*), 131.5 (s, Ar-1-*C*), 123.1 (d, Ar-6-*C*), 114.8 (t, aliph-6-*C*), 112.2 (d, Ar-2-*C*), 93.4 (s, Ar-4-*C*), 69.2 (t, aliph-1-*C*), 52.3 (q, COOCH_3), 33.3 (t, aliph-4-*C*), 28.4 (t, aliph-2-*C*), 25.3 (t, aliph-3-*C*) ppm.



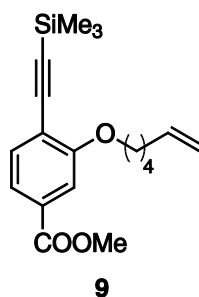
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074 (arom. C-H), 2946 (C-H), 2889 (OC-H), 1719 (C=O), 1639, 1583 (arom. C=C), 1286 (OC-H), 1254, 1230 (CO-O-C), 874, 794 (arom. C-H) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z = 360 $[\text{M}]^{+}$, 278 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}]^{+}$.

MS (CI, isobutane): m/z = 361 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3 \cdot 0.1 \text{ C}_6\text{H}_{12}$ (368.4) calcd. C 47.57, H 4.98; found C 47.96, H 5.09.

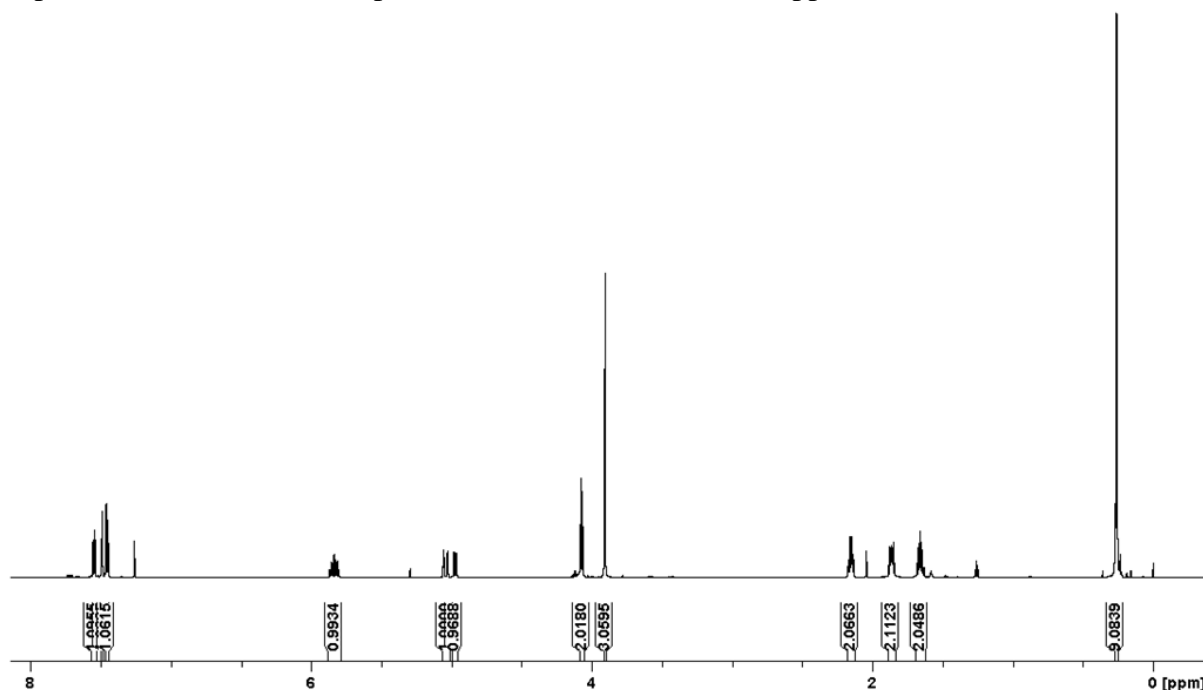
Synthesis of methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-(trimethylsilylethynyl)benzoate (**9**):



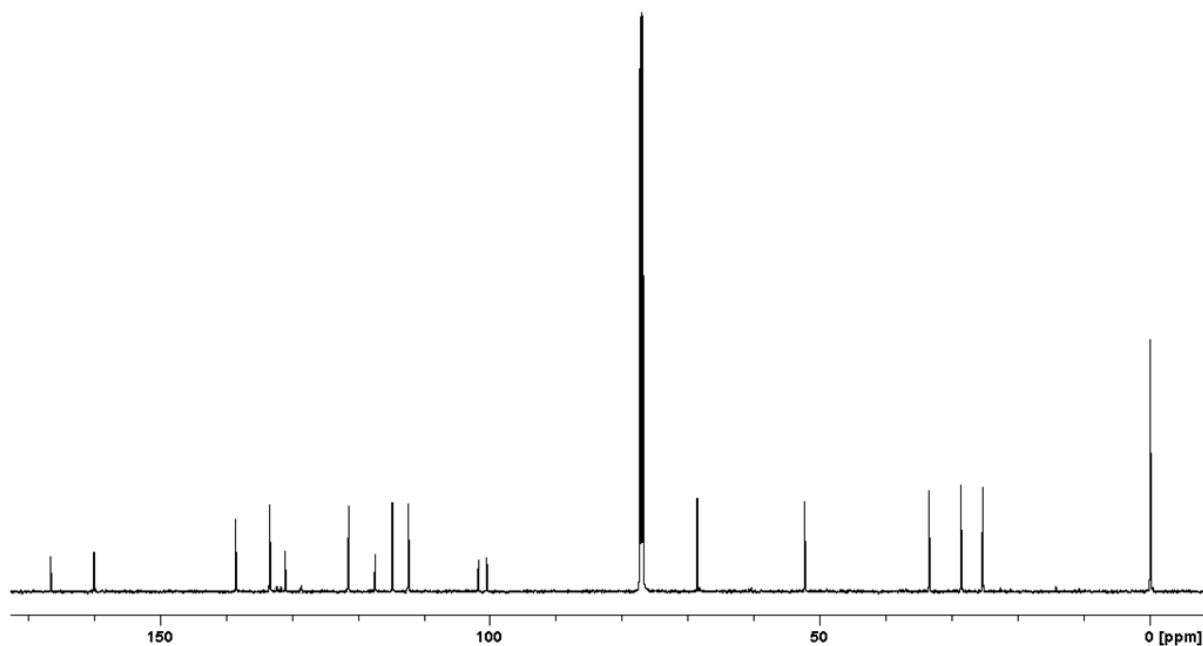
In anhydrous THF (210 mL), methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-iodobenzoate (**8**, 6.20 g, 17.2 mmol), copper(I)iodide (3.27 g, 17.2 mmol) and triethylamine (140 mL) were dissolved. Trimethylsilyl acetylene (11.7 mL, 86.0 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 20 h at room temp. The solution was concentrated up to 100 mL and chloroform and water were added (each 100 mL) to separate the phases. The aqueous phase was extracted with chloroform (100 mL) and the combined organic layer was dried with magnesium sulfate. After evaporating the solvent in vacuo, the crude product was purified by column chromatography (silica gel; dichloromethane, R_f = 0.75) to yield **9** (4.25 g, 74 %) as a yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (dd, 3J = 7.9 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, Ar-6-H), 7.49 (d, 4J = 1.3 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.35 (d, 3J = 7.9 Hz, 1 H, Ar-5-H), 5.84 (ddt, 3J = 16.9 Hz, 3J = 10.2 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1 H, aliph-5-H), 5.04 (ddt, 3J = 17.1 Hz, 2J = 1.9 Hz, 4J = 1.6 Hz,

1 H, aliph-6- H_Z), 4.97 (ddt, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, aliph-6- H_E), 4.07 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, aliph-1- H), 3.91 (s, 3 H, COOCH₃), 2.15 (m_c, 2 H, aliph-4- H), 1.86 (m_c, 2 H, aliph-2- H), 1.66 (m_c, 2 H, aliph-3- H), 0.26 (s, 9 H, Si(CH₃)₃) ppm.



¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.6$ (s, COOCH₃), 160.0 (s, Ar-3- C), 138.5 (d, aliph-5- C), 133.4 (d, Ar-5- C), 131.0 (s, Ar-1- C), 121.4 (d, Ar-6- C), 117.4 (s, Ar-4- C), 114.8 (t, aliph-6- C), 112.3 (d, Ar-2- C), 101.6 (s, Ar-C \equiv C), 100.5 (s, Ar-C \equiv C), 68.6 (t, aliph-1- C), 52.3 (q, COOCH₃), 33.5 (t, aliph-4- C), 28.6 (t, aliph-2- C), 25.4 (t, aliph-3- C), 0.1 (q, Si-(CH₃)₃) ppm.



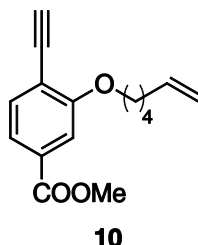
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3077$ (arom. C-H), 2951 (C-H), 2860 (OC-H), 2158 (C \equiv C), 1721 (C=O), 1640, 1564 (arom. C=C), 1288 (OC-H), 1232 (CO-O-C), 858, 794 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): $m/z = 330$ [M]⁺, 233 [M-C₅H₉Si]⁺.

MS (CI, isobutane): m/z (%) = 331 [M+H]⁺.

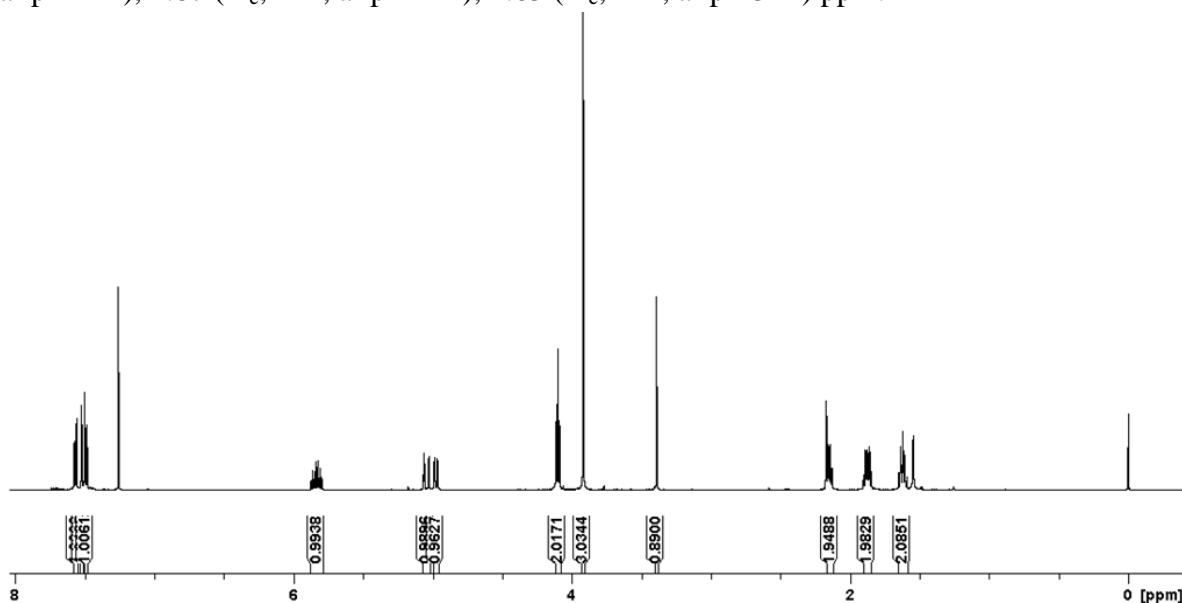
$C_{16}H_{18}O_3Si \cdot 0.1 H_2O$ (332.0) calcd. C 69.49, H 8.26 found C 69.57, H 8.01.

Synthesis of methyl 4-ethynyl-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**10**):

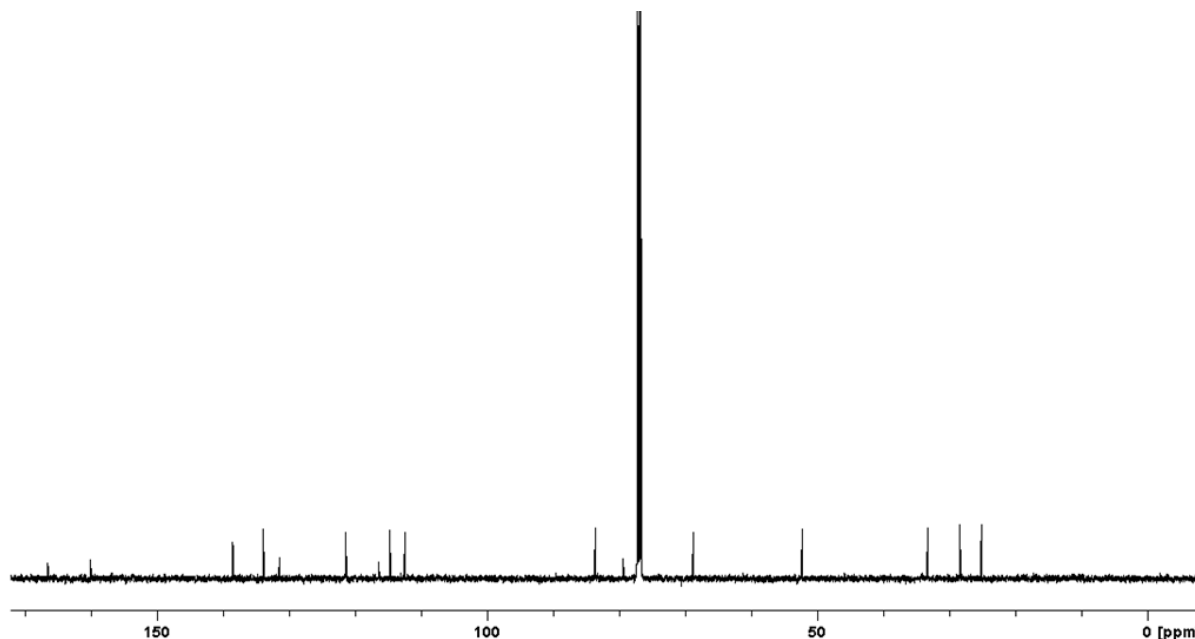


Methyl 3-(hex-5-enyloxy)-4-(trimethylsilylethynyl)benzoate (**9**, 943 mg, 2.86 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (1.59 g, 6.06 mmol) were dissolved in chloroform (80 mL) and stirred for 16 h at room temp. Water (100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with chloroform (100 mL) and the combined organic layer was dried with magnesium sulfate. After evaporating the solvent, the crude product was dissolved in dichloromethane (5 mL) and filtrated through silica gel. **10** (705 mg, 95 %) was obtained as a yellow solid (m.p. 39 °C).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.57 (dd, 3J = 7.9 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 7.53 (d, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-2-*H*), 7.35 (d, 3J = 7.9 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 5.84 (ddt, 3J = 16.9 Hz, 3J = 10.2 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1 H, aliph-5-*H*), 5.04 (ddt, 3J = 17.1 Hz, 2J = 2.0 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, aliph-6-*H*_Z), 4.98 (ddt, 3J = 10.2 Hz, 2J = 2.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, aliph-6-*H*_E), 4.10 (t, 3J = 6.5 Hz, 2 H, aliph-1-*H*), 3.92 (s, 3 H, $COOCH_3$), 3.39 (s, 1 H, $C\equiv CH$), 2.15 (m_c, 2 H, aliph-4-*H*), 1.87 (m_c, 2 H, aliph-2-*H*), 1.63 (m_c, 2 H, aliph-3-*H*) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.5 (s, $COOCH_3$), 160.1 (s, Ar-3-*C*), 138.5 (d, aliph-5-*C*), 133.9 (d, Ar-5-*C*), 131.4 (s, Ar-1-*C*), 121.4 (d, Ar-6-*C*), 116.4 (s, Ar-4-*C*), 114.8 (t, aliph-6-*C*), 112.5 (d, Ar-2-*C*), 83.7 (s, Ar- $C\equiv C$), 79.4 (d, Ar- $C\equiv C$), 68.8 (t, aliph-1-*C*), 52.3 (q, $COOCH_3$), 33.3 (t, aliph-4-*C*), 28.4 (t, aliph-2-*C*), 25.2 (t, aliph-3-*C*) ppm.



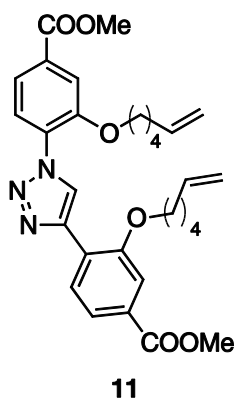
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3255 (C \equiv C-H), 3085 (arom. C-H), 2949 (C-H), 2873 (OC-H), 2108 (C \equiv C), 1711 (C=O), 1644, 1565 (arom. C=C), 1290 (OC-H), 1234 (CO-O-C), 874, 764 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z = 258 [M]⁺, 176 [M-C₆H₁₀]⁺.

MS (CI, isobutane): m/z = 259 [M+H]⁺, 99 [C₆H₁₁O]⁺.

C₁₆H₁₈O₃•0.1 CH₂Cl₂ (266.6) calcd. C 72.48, H 6.88; found C 72.33, H 6.63.

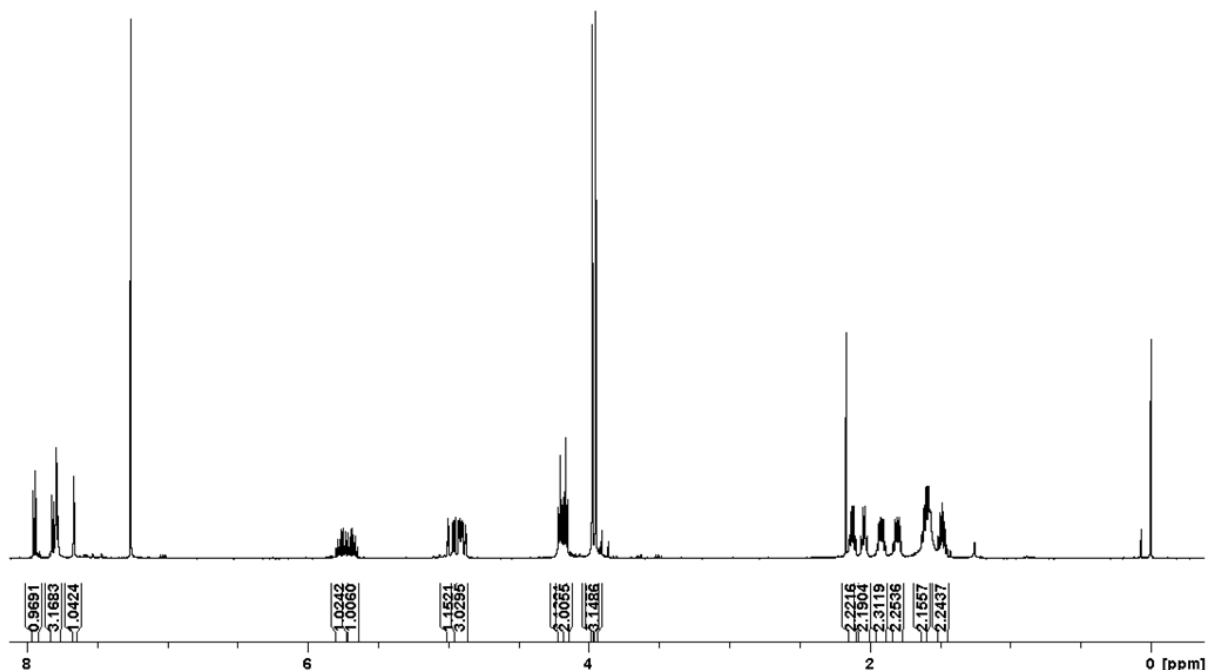
Synthesis of dimethyl 4,4'-(1*H*-1,2,3-triazole-1,4-diyl)-bis[2-(hex-5-enyloxy)-benzoate] (11):



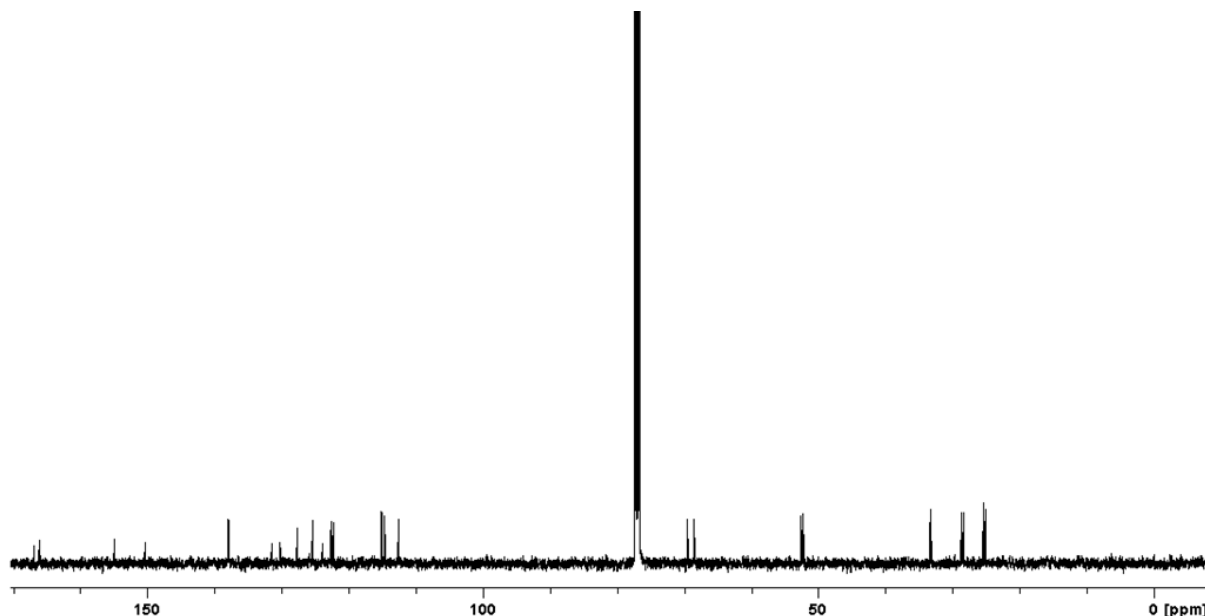
In a 10 mL microwave tube with a teflon lock, methyl 4-azido-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**7**, 100 mg, 363 μ mol), methyl 4-ethynyl-3-(hex-5-enyloxy)-benzoate (**10**, 94.0 mg, 363 μ mol), copper(I) iodide (55.3 mg, 290 μ mol) and ethyldiisopropylamine (900 μ L, 5.50 mmol) were dissolved in acetonitrile (5 mL). The reaction was carried out in a microwave oven (120 W at 100 °C for 10 min). The resulting mixture was treated with water and chloroform (20 mL each), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with chloroform (20 mL) and the combined organic layer was dried with magnesium sulfate. The solvent was evaporated in vacuo and the crude product was purified by column chromatography (silica

gel; cyclohexane / ethyl acetate 4:1, $R_f = 0.19$) to give **11** (138 mg, 71 %) as a yellow solid (m.p. 103 °C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.74$ (s, 1 H, N-CH=C-N), 8.52 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar⁴-6-H), 7.95 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar¹-6-H), 7.83-7.78 (m, 3 H, Ar¹-5-H, Ar¹-3-H, Ar⁴-5-H), 7.66 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, Ar⁴-3-H), 5.76 (ddt, $^3J = 16.9$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^2J = 6.7$ Hz, 1 H, aliph⁴-5-H), 5.69 (ddt, $^3J = 16.9$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, aliph¹-5-H), 4.98 (ddt, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, aliph⁴-6-H_E), 4.96-4.87 (m, 3 H, aliph⁴-6-H_Z, aliph¹-6-H_E, aliph¹-6-H_Z), 4.20 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2 H, aliph⁴-1-H), 4.17 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, aliph¹-1-H), 3.98 (s, 3 H, Ar⁴-CH₃), 3.95 (s, 3 H, Ar¹-CH₃), 2.12 (m_c, 2 H, aliph⁴-4-H), 2.04 (m_c, 2 H, aliph¹-4-H), 1.92 (m_c, 2 H, aliph⁴-2-H), 1.80 (m_c, 2 H, aliph¹-2-H), 1.60 (m_c, 2 H, aliph⁴-3-H), 1.48 (m_c, 2 H, aliph¹-3-H) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0$ (s, Ar¹-COOCH₃), 165.9 (s, Ar⁴-COOCH₃), 154.9 (s, Ar⁴-2-C), 150.3 (s, Ar¹-2-C), 138.0, 137.9 (2 d, aliph¹-5-C, aliph⁴-5-C), 131.4 (s, Ar¹-4-C), 130.3 (s, Ar⁴-4-C), 130.1 (s, Ar¹-1-C), 127.7 (d, Ar⁴-6-C), 125.9 (d, N-CH=C-N), 125.3 (d, Ar¹-6-C), 123.8 (s, Ar⁴-1-C), 122.6 (d, Ar⁴-5-C), 122.3 (d, Ar¹-5-C), 115.1, 115.1 (2 t, aliph¹-6-C, aliph⁴-6-C), 114.6 (d, Ar¹-3-C), 112.6 (d, Ar⁴-3-C), 69.6 (t, aliph⁴-1-C), 68.5 (t, aliph¹-1-C), 52.6 (q, Ar⁴-CH₃), 52.2 (q, Ar¹-CH₃), 33.3 (t, aliph⁴-4-C), 33.2 (t, aliph¹-4-C), 28.7 (t, aliph⁴-2-C), 28.4 (t, aliph¹-2-C), 25.4 (t, aliph⁴-3-C), 25.1 (t, aliph¹-3-C) ppm. N-CH=C-N could not be detected.



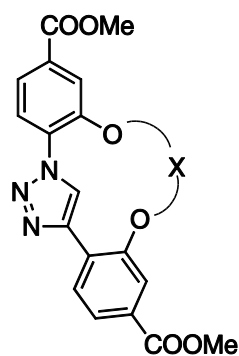
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3194 (arom. triazol C-H), 3081 (arom. C-H), 2948 (C-H), 2875 (OC-H), 1716 (C=O), 1640 (arom. N=N), 1554 (arom. C=C), 1287 (OC-H), 1224 (CO-O-C), 876, 795 (arom. C-H) cm^{-1} .

MS (ESI, CHCl_3): m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (MALDI-TOF, Cl-CCA): m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 556 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ (535.1) calcd. C 67.29, H 6.63, N 7.85; found C 67.02, H 6.64, N 7.70.

Synthesis of dimethyl 1^1H -3,14-Dioxa-2,15(1,2)-dibenzena-1(1,4)-(1,2,3-triazola)-cyclopentadecaphan-8-en-2⁴,15⁵-dicarboxylate (12**):**

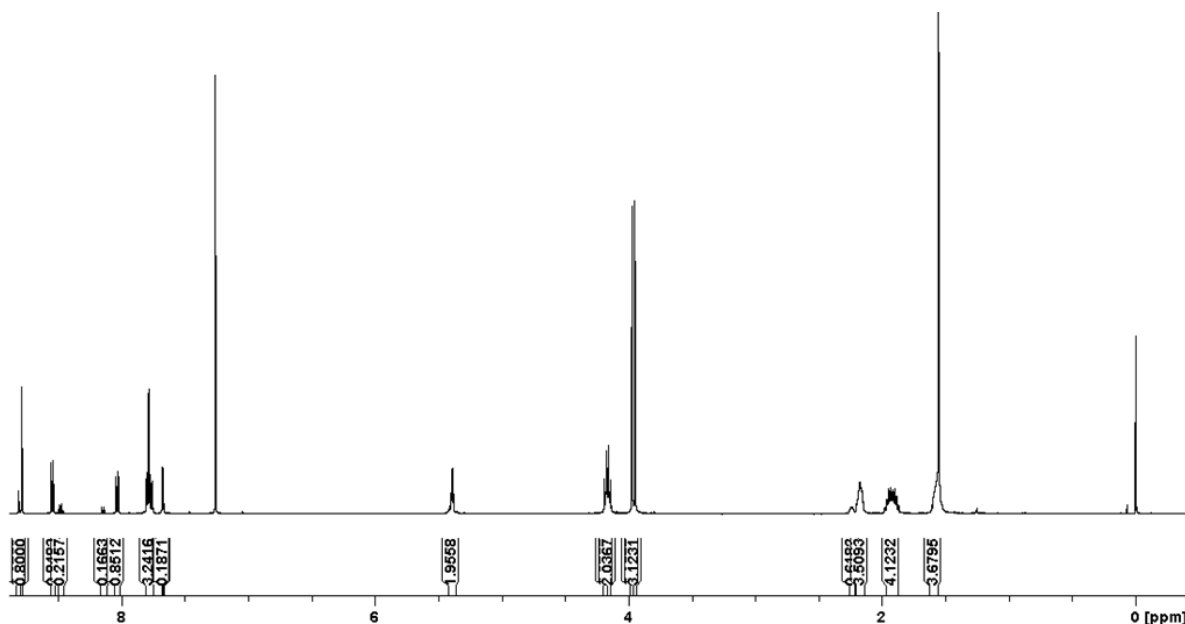


12

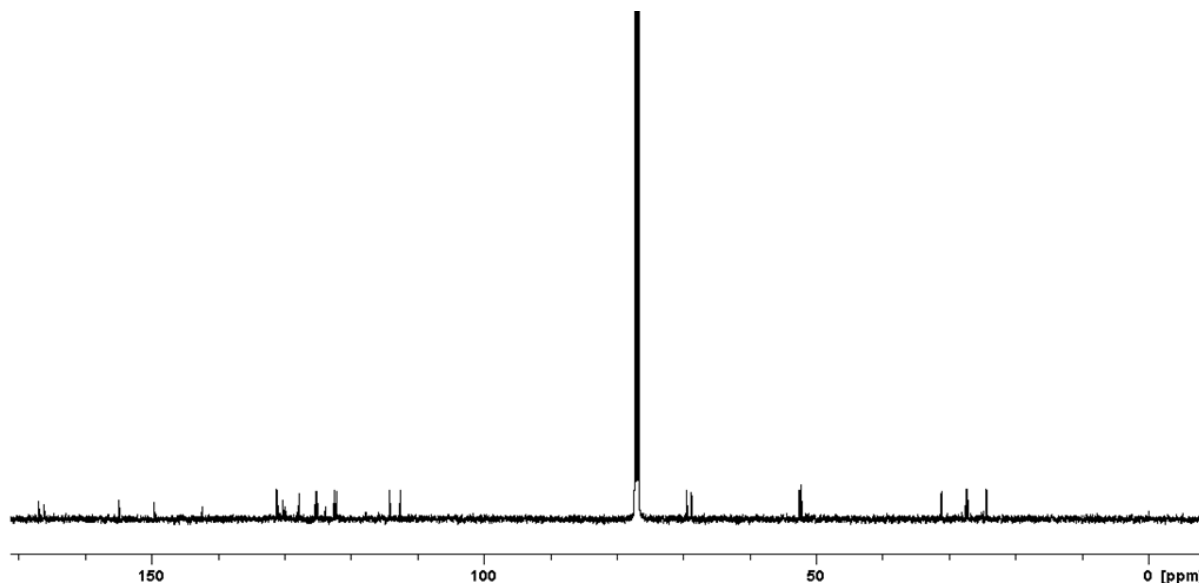
X: $(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4$

In anhydrous dichloromethane (500 mL), dimethyl 4,4'-(1*H*-1,2,3-triazole-1,4-diyl)-bis[2-(hex-5-enyloxy)-benzoate] (**11**, 500 mg, 934 μmol) was dissolved and benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichloro ruthenium (Grubbs' catalyst, 1st gen., 38 mg, 47 μmol) was added. After 36 h of stirring, ethyl vinyl ether (1 mL) was added and stirring was continued for another 45 min. The solvent was evaporated in vacuo and Grubbs' catalyst was dissolved in cyclohexane. The product was filtered off and washed with little ethyl acetate. Product **12** (363 mg, 77 %) was obtained as a slightly grey solid (m.p. 197-198 °C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.81 (s, 0.2 H, N-CH=C-N_{cis}), 8.79 (s, 0.8 H, N-CH=C-N_{trans}), 8.55 (d, 3J = 8.1 Hz, 0.8 H, Ar⁴-3-*H*_{trans}), 8.49 (d, 3J = 8.1 Hz, 0.2 H, Ar⁴-3-*H*_{cis}), 8.15 (d, 3J = 8.7 Hz, 0.2 H, Ar¹-6-*H*_{cis}), 8.04 (d, 3J = 8.8 Hz, 0.8 H, Ar¹-6-*H*_{trans}), 7.80-7.75 (m, 3 H, Ar¹-5-*H*, Ar¹-3-*H*, Ar⁴-4-*H*), 7.68 (d, 4J = 1.4 Hz, 0.8 H, Ar⁴-6-*H*_{trans}), 7.67 (d, 4J = 1.4 Hz, 0.2 H, Ar⁴-6-*H*_{cis}), 5.43-5.38 (m, 2 H, HC=CH), 4.18, 4.17 (2 t, 3J = 8.5 Hz, 2 H, aliph¹-1-*H*, aliph⁴-1-*H*), 3.98 (s, 3 H, Ar⁴-CH₃), 3.95 (s, 3 H, Ar¹-CH₃), 2.24 (m_c, 0.5 H, aliph⁴-4-*H*_{cis}), 2.17 (m_c, 3.5 H, aliph⁴-4-*H*_{trans}), 1.92 (m_c, 4 H, aliph-2-*H*), 1.57 (m_c, 4 H, aliph-3-*H*) ppm.



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.0 (s, Ar⁴-COOCH₃), 166.1 (s, Ar¹-COOCH₃), 154.9 (s, Ar⁴-1-C), 149.6 (s, Ar¹-2-C), 142.4 (s, N-CH=C-N), 131.3, 131.1 (2 d, HC=CH), 131.1 (s, Ar¹-1-C), 130.3 (s, Ar¹-4-C), 129.9 (s, Ar⁴-5-C), 127.8 (d, Ar⁴-3-C), 125.4 (d, N-CH=C-N), 125.1 (d, Ar¹-6-C), 123.8 (s, Ar⁴-2-C), 122.5 (d, Ar⁴-4-C), 122.2 (d, Ar¹-5-C), 114.2 (d, Ar¹-3-C), 112.6 (d, Ar⁴-6-C), 69.5 (t, aliph⁴-1-C), 68.8 (t, aliph¹-1-C), 52.5 (q, Ar⁴-CH₃), 52.2 (q, Ar¹-CH₃), 33.2, 33.1 (2 t, aliph¹-4-C, aliph⁴-4-C), 27.5 (t, aliph⁴-2-C), 27.2 (t, aliph¹-2-C), 24.4, 24.3 (2 t, aliph¹-3-C, aliph⁴-3-C) ppm. The listed signals are the signals of the *trans*-product.



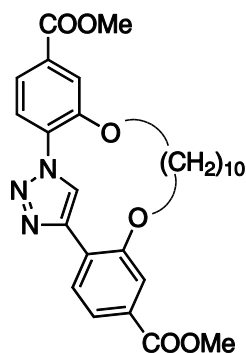
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3295 (arom. triazol C-H), 3097 (arom. C-H), 2950 (C-H), 2887 (OC-H), 1716 (C=O), 1632 (arom. N=N), 1593 (arom. C=C), 1291 (OC-H), 1227 (CO-O-C), 878, 795 (arom. C-H) cm^{-1} .

MS (ESI, CHCl_3): m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (MALDI-TOF, Cl-CCA): m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 528 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (505.2) calcd. C 66.52, H 6.18, N 8.31; found C 66.23, H 6.17, N 8.22.

Synthesis of dimethyl 1^H-3,14-dioxa-2,15(1,2)-dibenzena-1(1,4)-(1,2,3-triazola)-cyclopentadecaphan-2⁴,15⁵-dicarboxylate (13**):**

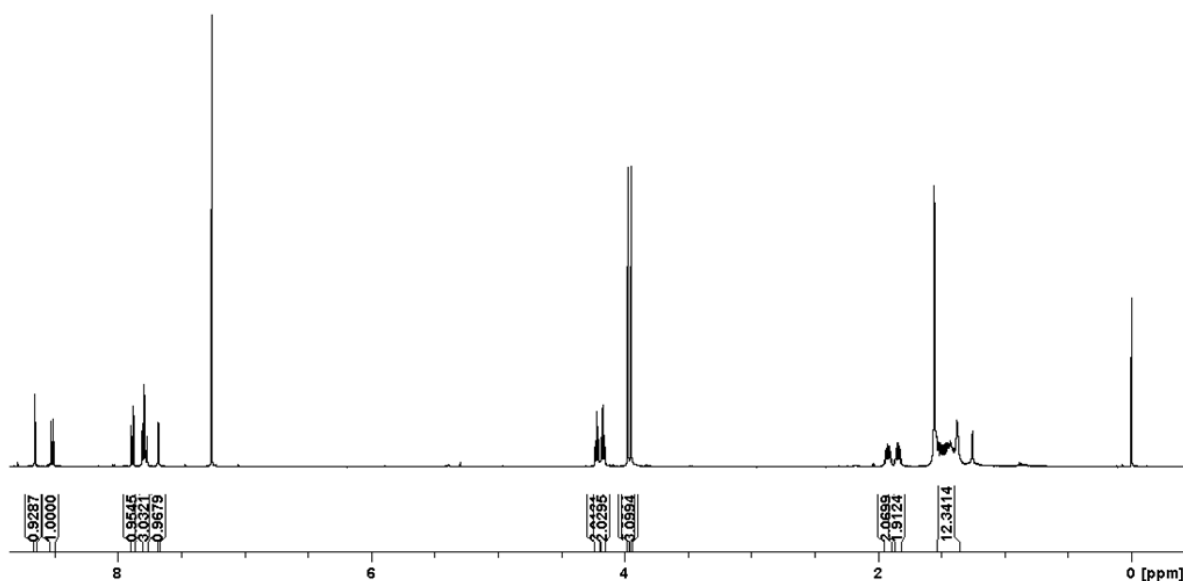


13

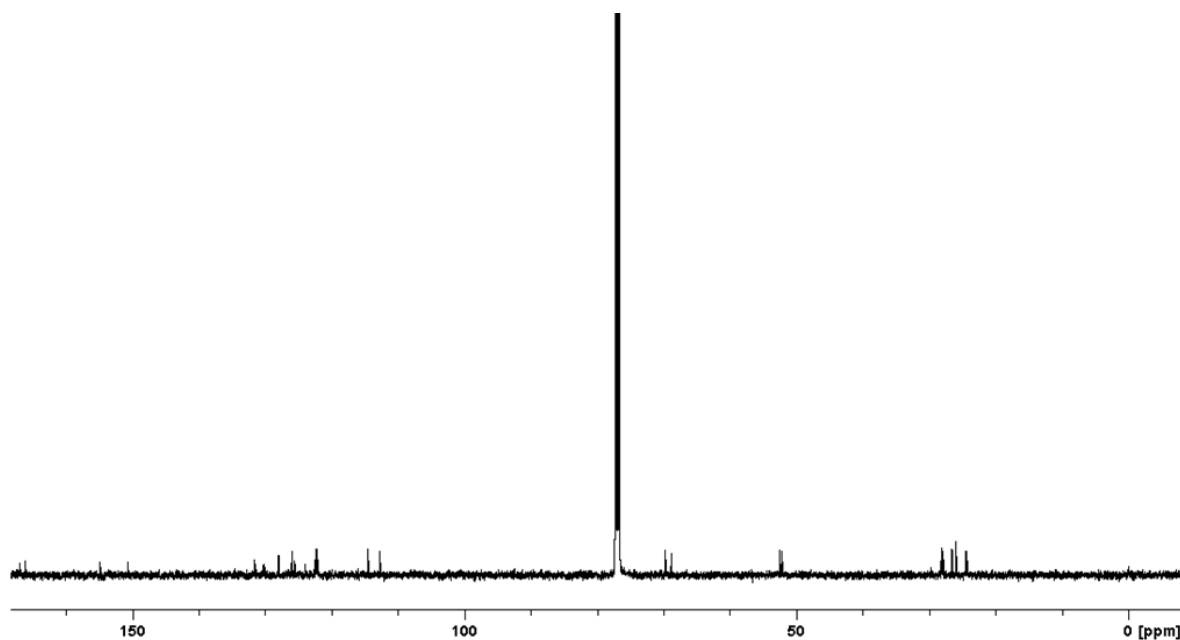
Dimethyl 1^H-3,14-Dioxa-2,15(1,2)-dibenzena-1(1,4)-(1,2,3-triazola)-cyclopentadecaphan-8-en-2⁴,15⁵-dicarboxylate (**12**, 1.45 g, 288 μmol) was dissolved in chloroform (50 mL; filtered through basic aluminum oxide) and platinum(IV)oxide (70 mg) was added. Hydrogen was bubbled through the dispersion for 45 min and stirring under hydrogen atmosphere was continued for 24 h. The catalyst was removed by filtration through celite and the solvent was evaporated in vacuo. Product **13** (1.41 g, 97 %) was obtained as a yellow solid (m.p. 165-166 $^{\circ}\text{C}$).

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (s, 1 H, N-CH=C-N), 8.52 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, Ar⁴-3-H), 7.89 (d, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar¹-6-H), 7.81-7.77 (m, 3 H, Ar¹-5-H, Ar¹-3-H, Ar⁴-4-H), 7.68 (d, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Ar⁴-6-H), 4.22 (t, 3J = 6.8 Hz, 2 H, aliph⁴-1-H), 4.18 (t,

$^3J = 6.7$ Hz, 2 H, aliph¹-1-*H*), 3.98 (s, 3 H, Ar⁴-CH₃), 3.95 (s, 3 H, Ar¹-CH₃), 1.92 (m_c, 2 H, aliph⁴-2-*H*), 1.84 (m_c, 2 H, aliph¹-2-*H*), 1.54-1.37 (m, 12 H, aliph¹-3,4,5-*H*, aliph⁴-3,4,5-*H*) ppm.



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.0 (s, Ar⁴-COOCH₃), 166.1 (s, Ar¹-COOCH₃), 155.0 (s, Ar⁴-1-C), 150.7 (s, Ar¹-2-C), 142.5 (s, N-CH=C-N), 131.6 (s, Ar¹-4-C), 130.4 (s, Ar¹-1-C), 130.1 (s, Ar⁴-5-C), 128.0 (d, Ar⁴-3-C), 126.0 (d, Ar¹-6-C), 125.6 (d, N-CH=C-N), 124.0 (s, Ar⁴-2-C), 122.5 (d, Ar⁴-4-C), 122.3 (d, Ar¹-5-C), 114.5 (d, Ar¹-3-C), 112.8 (d, Ar⁴-6-C), 69.8 (t, aliph¹-1-C), 68.9 (t, aliph⁴-1-C), 52.6 (q, Ar⁴-CH₃), 52.3 (q, Ar¹-CH₃), 28.2, 27.9 (2 t, aliph¹-2-C, aliph⁴-2-C), 26.6, 26.5, 26.1, 26.0, 24.6, 24.4 (6 t, aliph¹-3,4,5-C, aliph⁴-3,4,5-C) ppm.



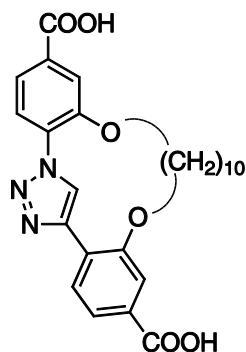
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3194 (arom. triazol C-H), 3097 (arom. C-H), 2922 (C-H), 2853 (OC-H), 1718 (C=O), 1604, 1549 (arom. C=C), 1291 (OC-H), 1223 (CO-O-C), 877, 795 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (ESI, CHCl₃): m/z = 508 [M+H]⁺.

MS (MALDI-TOF, Cl-CCA): m/z = 508 [M+H]⁺, 530 [M+Na]⁺.

$C_{28}H_{33}N_3O_6 \cdot 0.2 C_6H_{12}$ (523.0) calcd. C 66.87, H 6.80, N 8.01; found C 67.02, H 6.75, N 8.10.

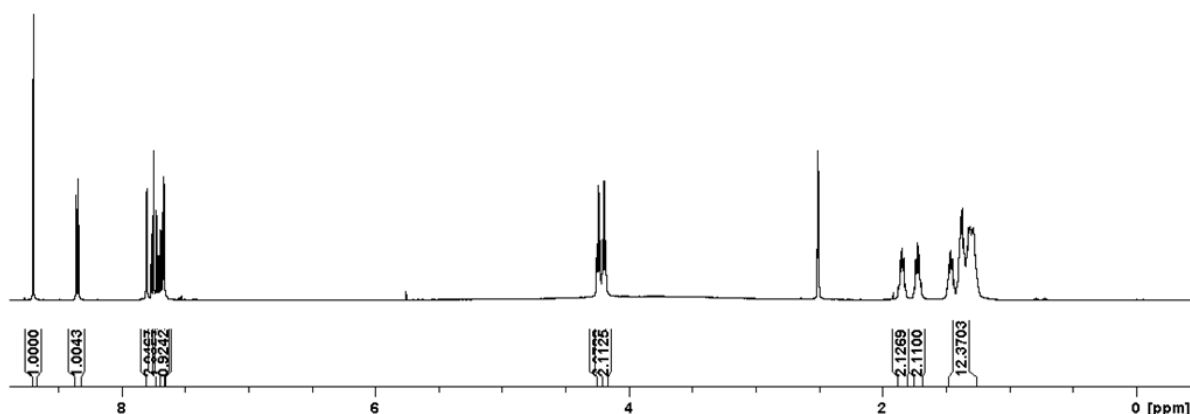
Synthesis of 1¹H-3,14-dioxa-2,15(1,2)-dibenzena-1(1,4)-(1,2,3-triazola)-cyclopentadecaphan-2⁴,15⁵-dicarboxylic acid (14**):**



14

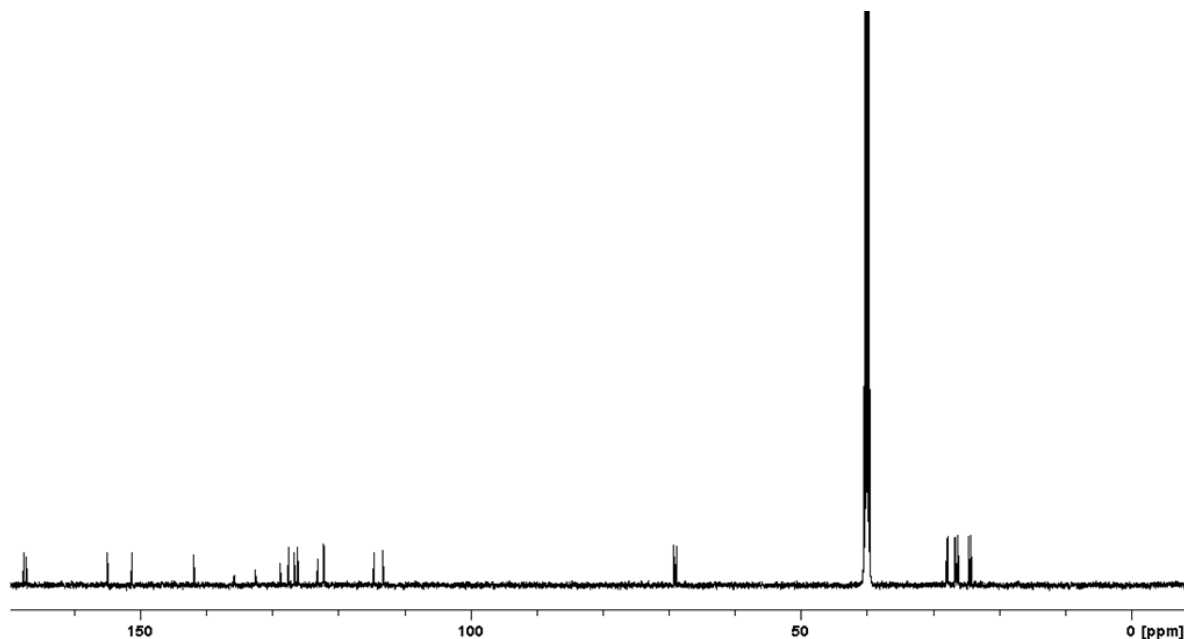
In a mixture of THF (10 mL), methanol (2.5 mL) and water (2.5 mL), dimethyl 1¹H-3,14-dioxa-2,15(1,2)-dibenzena-1(1,4)-(1,2,3-triazola)-cyclopentadecaphan-2⁴,15⁵-dicarboxylate (**11**, 150 mg, 296 μ mol) and lithium hydroxide hydrate (50.0 mg, 1.18 mmol) were dissolved. The solution was heated to 50 °C for 5 min and afterwards stirred at room temp. for 15 h. The solvent was evaporated in vacuo. The carboxylic acid was precipitated with 2 M hydrochloric acid, filtered and washed with little water and dichloromethane. After drying, **14** (136 mg, 96 %) was obtained as a yellow solid (m.p. 280 °C (dec.)).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.71 (s, 1 H, N-CH=C-N), 8.35 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar⁴-3-*H*), 7.80-7.78 (m, 2 H, Ar¹-6-*H*, Ar¹-3-*H*), 7.72 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, Ar¹-5-*H*), 7.68 (d, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, Ar⁴-4-*H*), 7.66 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, Ar⁴-6-*H*), 4.24, (t, ³*J* = 6.5 Hz, 2 H, aliph⁴-1-*H*), 4.20 (t, ³*J* = 6.6 Hz, 2 H, aliph¹-1-*H*), 1.85 (m_c, 2 H, aliph⁴-2-*H*), 1.73 (m_c, 2 H, aliph¹-2-*H*), 1.49-1.26 (m, 12 H, aliph¹-3,4,5-*H*, aliph⁴-3,4,5-*H*) ppm. COOH could not be detected.



¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.5 (s, Ar⁴-COOH), 166.9 (s, Ar¹-COOH), 154.9 (s, Ar⁴-1-C), 151.4 (s, Ar¹-2-C), 141.9 (s, N-CH=C-N), 132.0 (s, Ar⁴-5-C), 129.3 (s, Ar¹-4-C), 127.6 (s, Ar⁴-3-C), 126.8 (d, Ar¹-6-C), 126.2 (d, N-CH=C-N), 123.3 (d, Ar⁴-2-C), 122.3 (2 s, Ar¹-5-C, Ar⁴-4-C), 114.6 (d, Ar¹-3-C), 113.3 (d, Ar⁴-6-C), 69.3 (t, aliph¹-1-C), 68.9 (t, aliph⁴-

1-C), 27.9, 27.8 (2 t, aliph¹-2-C, aliph⁴-2-C), 26.7, 26.5, 26.3, 26.2, 24.6, 24.3 (6 t, aliph¹-3,4,5-C, aliph⁴-3,4,5-C) ppm. Ar¹-1-C could not be detected.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3196 (arom. triazol C-H), 3095 (arom. C-H), 2947 (O-H), 1686 (arom. N=N), 1602, (arom. C=C), 1426 (C-H), 1291 (OC-H), 876, 767 (arom. C-H) cm⁻¹.

MS (CI, isobutane): m/z = 480 (100) [M+H]⁺.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 480 [M+H]⁺.

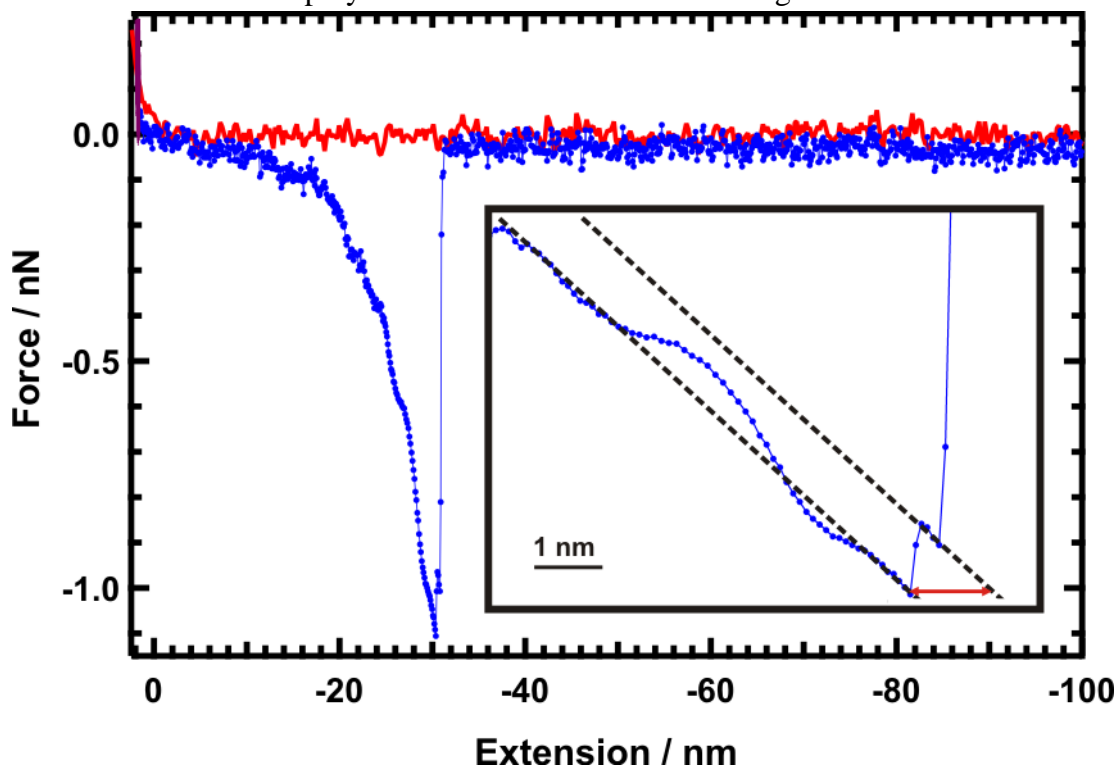
C₂₆H₂₉N₃O₆•0.7 H₂O (491.8) calcd. C 63.45, H 6.23, N 8.54; found C 63.19, H 6.05, N 8.63.

AFM Experiments

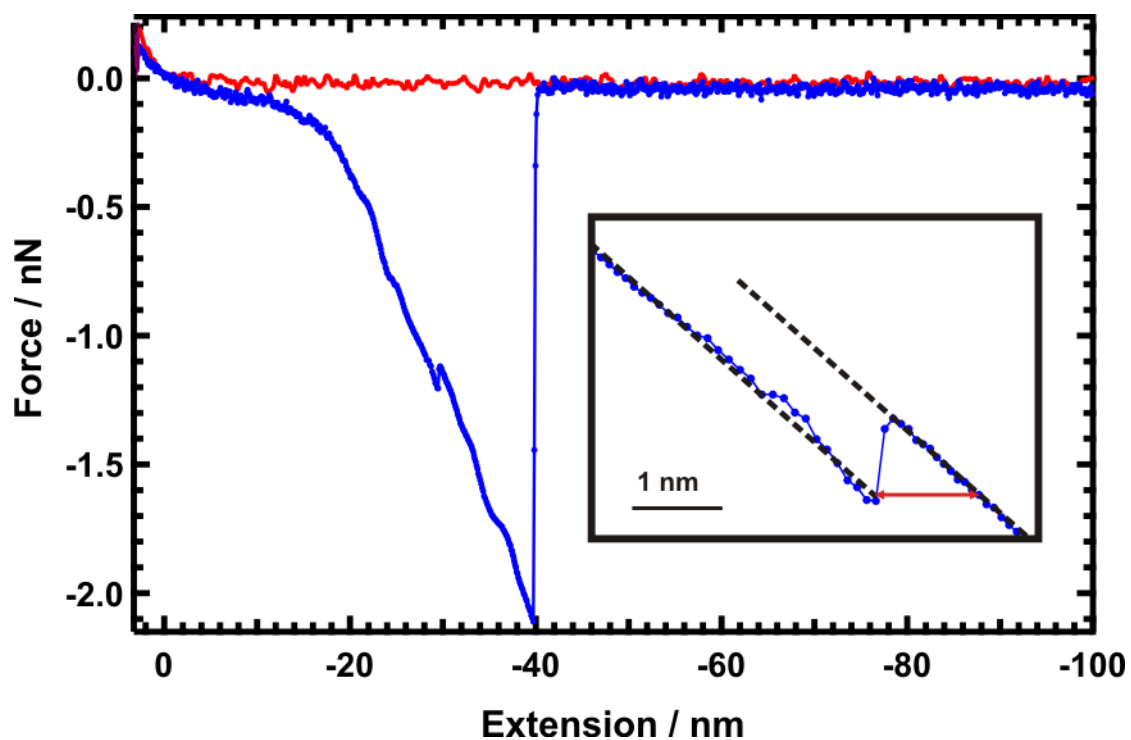
SMFS experiments were performed in dimethylsulfoxide (DMSO) with an Asylum Research MFP 3D-Bio atomic force microscope (AFM). Force-extension curves were recorded at a sampling rate of 5 kHz, with a retract velocity of 500 nm s^{-1} . This results in force-loading rates of $20\text{--}80 \text{ nN s}^{-1}$, depending on the individual length of the PEG chain.

Sample preparation. Glass microscope slides (Menzel, Braunschweig, Germany) and silicon nitride AFM cantilevers (OMCL-TR400PSA-HW, Olympus Corp., Tokyo, Japan) with a nominal force constant of 80 pN nm^{-1} were cleaned as described before.^[1] For surface silanization, a solution of 130 mL of ethanol and 10 mL of water was prepared and adjusted to pH 4.5–5.5 with 1 M acetic acid. 8 mg of $\text{NH}_2\text{-PEG-Si(OC}_2\text{H}_5)_3$ (MW 3400, Nanocs, New York, USA) was dissolved in the ethanol/water mixture. Both slides and cantilevers were incubated for 90 min in this solution. After rinsing slides and cantilevers with ethanol, they were cured at 110°C for 20 min. Before the force-spectroscopy experiments, **14** was allowed to react with the functionalized glass surface. 4 mg of macrocycle **14**, 10 mg of polymer-bound 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), and 6 mg of *N*-hydroxysuccinimide (NHS) were suspended in 1 mL of DMSO. EDC, NHS, and DMSO were purchased from Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany). After a reaction period of 10 min, the slide was thoroughly rinsed with DMSO to remove excess **14** from the slide.

AFM measurements. Force curves were recorded in the force-ramp mode. The position of the Z piezo is termed extension. It is measured hysteresis-free with the so-called Z sensor to a precision of 0.1 nm. The electronic signal is digitally filtered with 2 kHz. To further remove high-frequency noise, the Z sensor signal is fit with a 7th order polynomial. Both the digital filter and the 7th order polynomial fit are the standard settings on the MFP 3D-Bio AFM.



Force-extension curve 1 in Table 1. Here rupture of the surface anchor occurs at a smaller force than rupture of the triazole moiety.



Force-extension curve 2 in Table 1. Here rupture of the surface anchor occurred at twice the force of the triazole moiety.

Quantum chemical calculations

For all production calculations, the B3LYP functional with the aug-cc-pVDZ basis set was employed. In test calculations, it was verified that neither larger basis sets nor higher levels of quantum-chemistry methods (e.g., MP2) change the results significantly, compared to the errors resulting from further model assumptions (quasi-static calculations at zero temperature in the absence of solvent). All quantum-chemical calculations were performed with a threadparallelized implementation of Gaussian09.^[2] Forces were obtained as finite difference of energy-distance relations. Only the approximately harmonic parts of the potentials were used, to avoid systematic errors arising from significant multireference character closer to the regime of bond dissociation.

Force-induced length changes were calculated with the COGEF method.^[3] To keep computing time manageable, the behavior of the triazole moiety and the safety line were investigated independently. The two reduced model systems are shown in Figure S1.

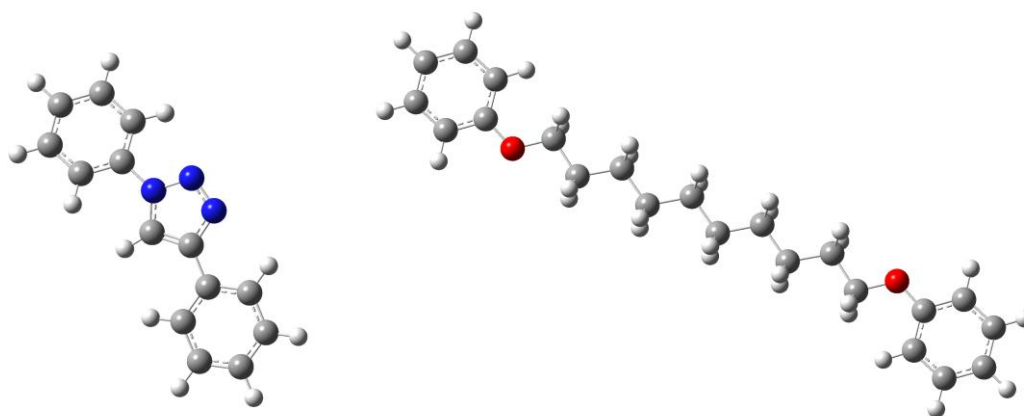


Figure S1: Reduced model systems for calculations: Triazole with pulling points in para position to the triazole linkage (left), safety line with pulling points in meta position to the oxygen linkage (right).

In the framework of the COGEF method, relaxed potential curves of the two structures were calculated. The distance between the two atoms via which the force of the AFM tip is transduced was incremented in steps of 0.025 Å, and a constrained geometry optimization performed, with this distance kept constant. The numerical first derivative of these calculated potential curves yields the force as a function of distance between the pulling points.

The calculations were performed on the B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory as implemented in the parallel version of Gaussian09.^[2] This DFT method was chosen, since it provides an excellent relation between computing time and quality of the results. Test calculations on the MP2 level with larger basis sets showed that the results are rather insensitive with respect to

the basis set as well as the quantum chemical methods. The assumptions made during the evaluation of the results have a much larger impact on the results, therefore B3LYP is fully adequate.

The force-induced cleavage of the triazole moiety in the AFM experiment is a statistical process, which in part is also thermally activated.^[4] There are several sources of error in the comparison of the data points resulting from static geometry optimizations with experiment:

- The calculations are performed at 0 K in vacuum, while the experiments are done in solution (DMSO) at room temperature. The strongly anharmonic character of the stretched binding potential leads to thermal expansion of the molecule along the pulling dimension. Interaction with the solvent may widen the bond angles in the aliphatic chain. Both effects lead to an underestimated lengthening of the molecule upon rupture of the triazole moiety.
- The potential curve is assumed to be harmonic, so that linear interpolation of the length in the experimentally relevant force regime is justified.

Results

The length of the triazole model molecule, i.e. the distance between the pulling points, as a function of force is shown in Figure S2, together with the linear fit of the length as a function of force $L(F)$:

$$L(F) = 1.764 \cdot 10^{-4} \pm 8.175 \cdot 10^{-7} A/pN + 10.5414 \pm 3.737 \cdot 10^{-3} A \quad (R^2 = 0.9988)$$

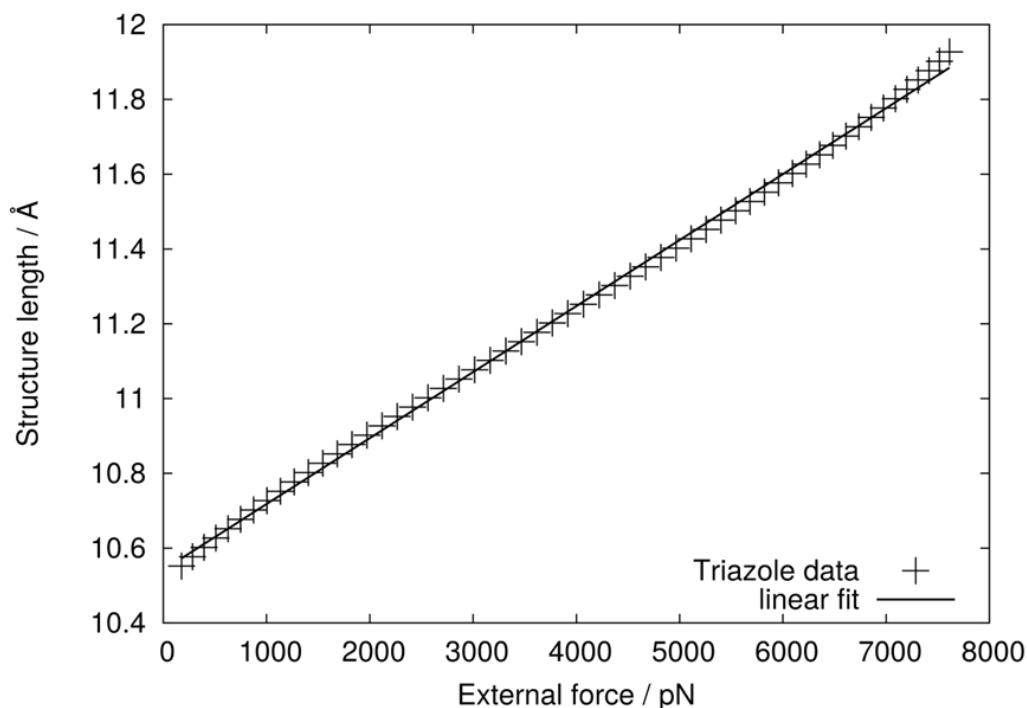


Figure S2: Length of triazole model molecule as a function of force, together with a linear fit.

The corresponding results for the model molecule of the safety line are shown in Figure S3. Due to the increased length of the molecule and the higher flexibility, the molecule is softer, i.e. the length change with force is more pronounced.

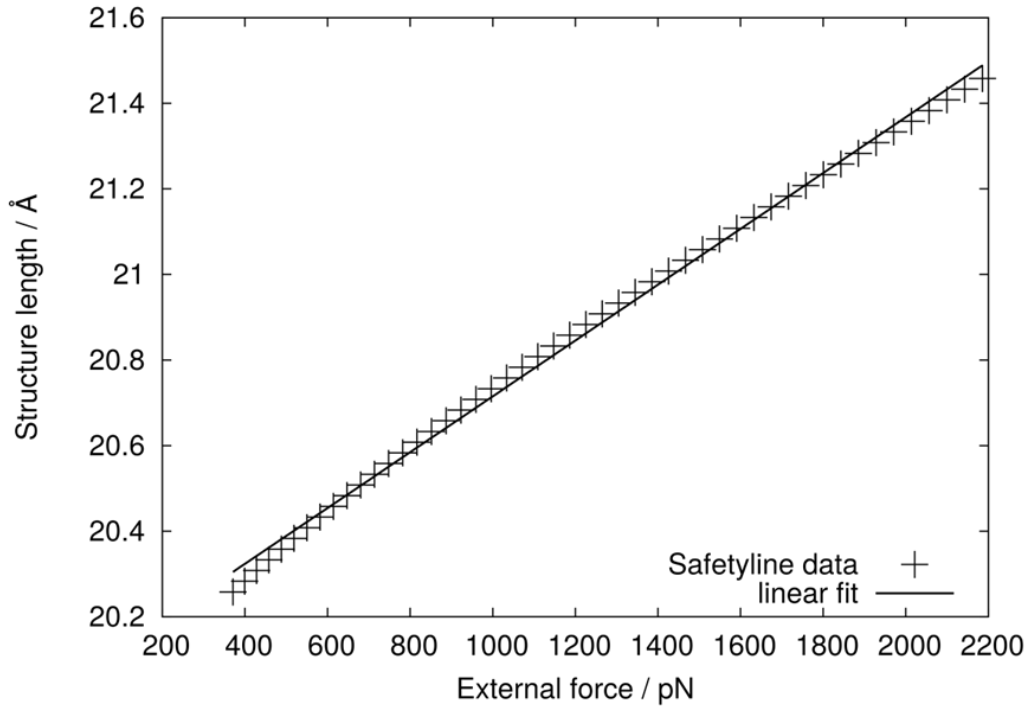


Figure S3: Length of the model molecule of the safety line as a function of force.

The linear fit amounts to:

$$L(F) = 6.524 \cdot 10^{-4} \pm 5.079 \cdot 10^{-6} A/pN + 20.0626 \pm 6.773 \cdot 10^{-3} A \quad (R^2 = 0.9972).$$

This results in a force-dependent length change:

$$L(F)_{Line} - L(F)_{Tria} = 4.76 \cdot 10^{-4} A/pN + 9.5211A$$

For a force of 2000 pN, the length change is 1.047 nm.

References

- [1] S. W. Schmidt, T. Christ, C. Glockner, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Langmuir* **2010**, *26*, 15333–15338.
- [2] M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7307–7312.
- [3] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson et al., *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
- [4] a) M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, *283*, 1727–1730. b) S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3664–3668. c) M. F. Pill, S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, A. Kersch, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 044321.

3.2 Cyclobutane als Mechanophor

In der Veröffentlichung aus Kap. 3.1 konnte gezeigt werden, dass die Sicherheitsleine für die gewünschten Doppelabrisse im AFM sorgt, wenn ein Bindungsbruch innerhalb des Makrocyclus stattfindet. Aufgrund der Einbindung des Triazols **V-14**[#] in den Makrocyclus kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich bei dem Bindungsbruch um eine [3+2]-Cycloreversion handelt oder ob eine der Bindungen zwischen dem Triazol und den Phenyl-Ringen bricht.

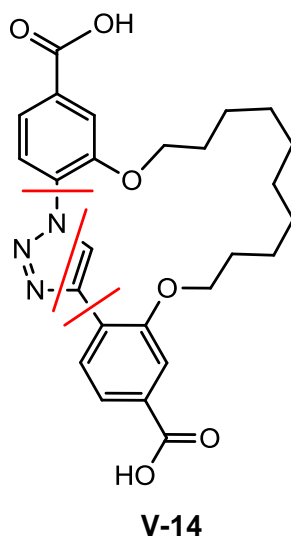


Abb. 3.1: Triazol **V-14** eingebunden in einen Makrocyclus mit Sicherheitsleine, in rot sind die möglichen Bindungsbrüche angedeutet.

Deshalb wurde als nächstes Mechanophor mit Sicherheitsleine ein System entwickelt, welches nur eine exakt lokalisierte Cycloreversion durch Doppelabrisse im AFM zeigen sollte. Hierfür wurde ein Cyclobutan-System gewählt, da die direkte Anbindung der Sicherheitsleine an den Cyclobutan-Ring nur diese exakt lokalisierte Cycloreversion zulässt. Außerdem konnten die funktionellen Gruppen zur Anbindung im AFM auch direkt an den Cyclobutan-Ring gebunden werden. Die Sicherheitsleine wurde zusätzlich in der Länge variiert. Die kurze Sicherheitsleine des Cyclobutans **M-5a** ähnelt in der Länge der des Triazols **V-14**. Cyclobutan **M-5b** soll mit der längeren Sicherheitsleine für eine größere Längenänderung nach dem ersten Abriss im AFM sorgen. Durch die größere Längenänderung sollten die Doppelabrisse besser zu detektieren sein, da sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert.

[#]Hinweis:

Verbindungen, die in der Veröffentlichung oder dem Manuskript auftauchen, werden nach dem Muster **V-X** bzw. **M-X** benannt. **V** steht dabei für Veröffentlichung, **M** für Manuskript. **X** steht für die Zahl, die die Verbindung in der Veröffentlichung bzw. im Manuskript hat. **V-14** beispielsweise bezeichnet das Triazol **14** aus der Veröffentlichung „Lokalisierung eines mechanochemischen Bindungsbruchs durch Einbettung des Mechanophors in einen Makrocyclus“.

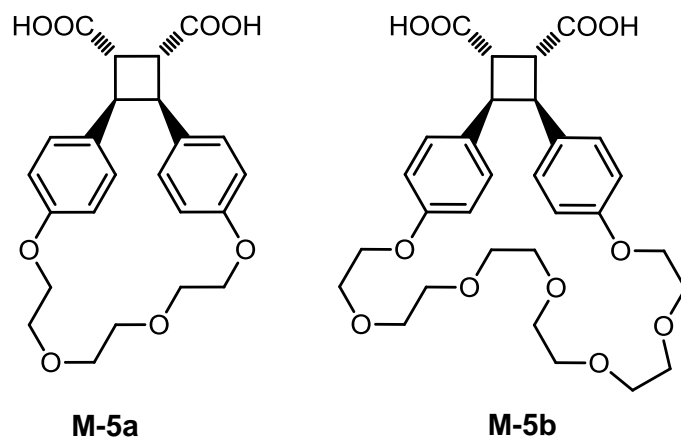


Abb. 3.2: Cyclobutan **M-5a** und **M-5b** eingebunden in verschieden große Makrocyclen.

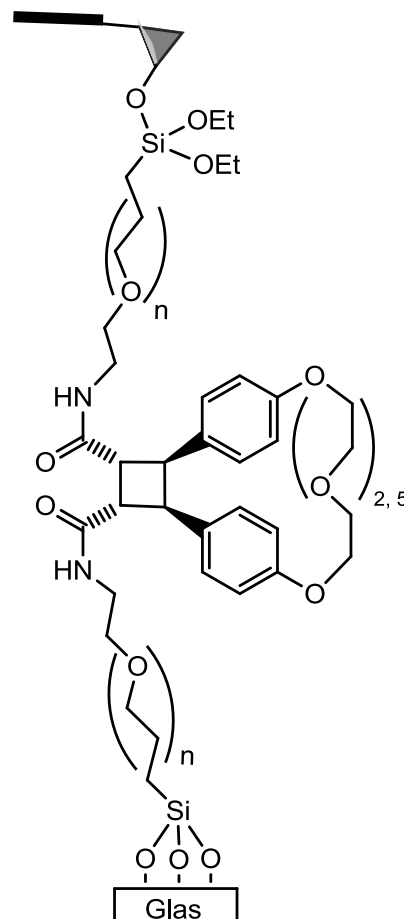
Die Synthesen der beiden Cyclobutan-Systeme sowie die AFM-Messungen und quantenchemischen Berechnungen sind im folgenden Manuskript beschrieben.

Mechanochemical Cycloreversion of Cyclobutane Observed at the Single Molecule Level

Katharina Holz, Michael F. Pill, Nils Preußke, Florian Berger, Hauke Clausen-Schaumann, Ulrich Lüning and Martin K. Beyer, vorbereitetes Manuskript.

Zwei Cyclobutan-Systeme mit verschieden langen Sicherheitsleinen wurden in vierstufigen Synthesen hergestellt. Diese wurden an die Oberfläche und den Tip des AFMs gebunden und in getrennten Experimenten untersucht. Beide Systeme zeigten einen Doppelabriss und damit einen Bindungsbruch im Mechanophor. Den unterschiedlichen Sicherheitsleinen entsprechend konnten zwei verschiedene Längenänderungen von 2.5 nm und 3.5 nm detektiert werden. Quantenchemische Berechnungen bestätigen die Ergebnisse. Aufgrund der gezielt gewählten Einbettung des Mechanophors in den als Sicherheitsleine dienenden Makrocyclus handelt es sich bei den Bindungsbrüchen sicher um [2+2]-Cycloreversionen.

Die Beiträge der jeweiligen Autoren sind ausführlich im Manuskript beschrieben (s. author contributions).



Mechanochemical Cycloreversion of Cyclobutane

Observed at the Single Molecule Level

Katharina Holz,¹ Michael F. Pill,^{2,3,5} Nils Preußke,¹ Florian Berger,⁴ Hauke Clausen-Schaumann,^{3,5} Ulrich Lüning¹ and Martin K. Beyer^{2,4*}

¹ *Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstraße 40, 24098 Kiel, Germany*

² *Institut für Physikalische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstraße 40, 24098 Kiel, Germany*

³ *Department of Applied Natural Sciences and Mechatronics, Munich University of Applied Sciences, Lothstraße 34, 80335 Munich, Germany*

⁴ *Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Technikerstraße 25, 6020 Innsbruck, Austria*

⁵ *Center for Nanoscience (CeNS), Geschwister-Scholl-Platz 1, Munich, Germany*

Email: martin.beyer@uibk.ac.at

Abstract

Mechanochemical cycloreversion of cyclobutane is known from ultrasound experiments. It is, however, not clear which forces are required to induce the cycloreversion. In AFM experiments, on the other hand, it is notoriously difficult to assign the ruptured bond. We have solved this problem via the synthesis of tailored macrocycles, in which the cyclobutane mechanophore is bypassed by an ethylene glycol chain of specific length. This macrocycle is covalently anchored between a glass substrate and an AFM cantilever via polyethylene glycol linkers. Upon mechanical stretching of the macrocycle, cycloreversion occurs, which is identified by a defined length increase of the stretched polymer. The measured length change agrees with the value calculated with the External Force Explicitly Included (EFEI) method. Using two different lengths for this ethylene glycol safety line, the assignment is unambiguous. Mechanochemical cycloreversion of cyclobutane is observed at forces above 1.6 nN.

Introduction

Mechanophores are polymer subunits which respond to mechanical strain.¹⁻⁵ Their controlled design is a promising strategy for tailor-made mechanoresponsive materials, including damage-reporting^{6, 7} and self-healing materials.⁸⁻¹⁰ The response of a mechanophore to an external mechanical force can be probed in different ways,^{11, 12} the most popular being sonication.^{1, 4, 13-17} In these experiments, the mechanophore is put into the center of a high-molecular weight polymer, which is exposed to ultrasound. Under these conditions, the polymer unfolds, and frictional forces build up along the polymer, with the highest force acting in the center of the macromolecule. In this way, the mechanophore is selectively activated. Since a macroscopic number of mechanophores can be processed by sonication, its mechanochemical response, e.g. bond rupture or cycloreversion, can be determined by analyzing the fragments with standard methods, like Raman, IR, or NMR spectroscopy. The

drawback of this approach, however, is that it does not provide direct quantitative information on the force needed to activate the mechanophore.⁴

Single molecule force spectroscopy (SMFS) performed with an atomic force microscope (AFM), on the other hand, directly yields the force upon covalent bond rupture,¹⁸⁻²³ but it does not provide information as to which bond was broken.²⁴ Craig and coworkers solve this problem by putting a large number of ring-opening mechanophores into one polymer molecule, which leads to a characteristic plateau in SFMS force-extension curves.^{15, 25} Motivated by the work of Fernández and coworkers on the mechanochemical reduction of disulfide residues in engineered proteins,^{26, 27} we have recently shown that the mechanophore can be synthetically tagged with a safety line, which is bypassing the mechanophore.²⁸ Using such a modified mechanophore in SMFS, bond rupture in between the anchoring points of the safety line leads to a defined, fast length increase of the polymer chain. This allows us to pinpoint the bond rupture, and to identify very rare rupture events of the mechanophore in a large number of force curves, where mostly the surface anchors were ruptured.²⁸ Here, we apply this method to the well-investigated cyclobutane mechanophore. Moore and coworkers¹⁶ as well as Craig and coworkers¹³ have shown that cyclobutane undergoes mechanochemical cycloreversion by sonication. We measure the force required for this mechanochemical reaction by embedding cyclobutane into a macrocycle consisting of an ethylene glycol chain of defined length. This macrocycle is in turn linked via polyethylene glycol spacers to a glass surface and an AFM cantilever. We use two different chain lengths for the safety line, which enables us to rule out any ambiguities in the assignment of the rupture site.

Results

Syntheses of cyclobutane macrocycles

Two cyclobutanes **5** with different lengths of safety lines were synthesized in two similar ways (Figure 1). For both sizes, (*E*)-methyl 4-hydroxycinnamate (**1**) was used as starting

compound. Alkene **1** was synthesized by a Heck coupling between 4-bromophenol and methyl acrylate following a literature procedure.²⁹ Next, the safety line had to be introduced, coupling ethylene glycol derivatives with two moieties of phenol **1**. Since a Williamson ether synthesis between **1** and the respective triethylene glycol dibromide did not lead to the desired product **3a**, a Mitsunobu reaction was the method of choice for the introduction of the safety lines. Phenol **1** was treated with triethylene glycol (**2a**) or hexaethylene glycol (**2b**), respectively, in the presence of triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate. **3a** and **3b** were isolated in 70 % and 50 % yield, which corresponds to 84 % and 71 % yield per coupling, respectively.

Next, photochemically induced intramolecular [2+2] cyclization of diene **3a** to give cyclobutane **4a** was achieved by irradiation with a high-pressure mercury lamp. Using the same irradiation conditions, no [2+2] cycloaddition was observed for **3b**. Instead, isomerization of the double bonds was observed, and *Z,Z*-**3b**, *Z,E*-**3b** and *E,E*-**3b** could be isolated. Apparently in the shorter compound **3a**, the double bonds are close enough for an efficient cycloaddition, while in the longer hexaethylene glycol derivative **3b**, the distance between the double bonds is too long and the chain is too flexible. Thus, isomerization of the double bonds rather than cyclobutane formation occurs. In the literature, lithium ions are frequently used as templates in crown ether related structures.³⁰⁻³² Therefore, lithium ions were added to bind to the oxygen atoms of the hexaethylene glycol chain in order to bring the two double bonds in **3b** closer together. After adding lithium perchlorate in high excess, the irradiation with a high-pressure mercury lamp produced cyclobutane **4b** in 95 % yield.

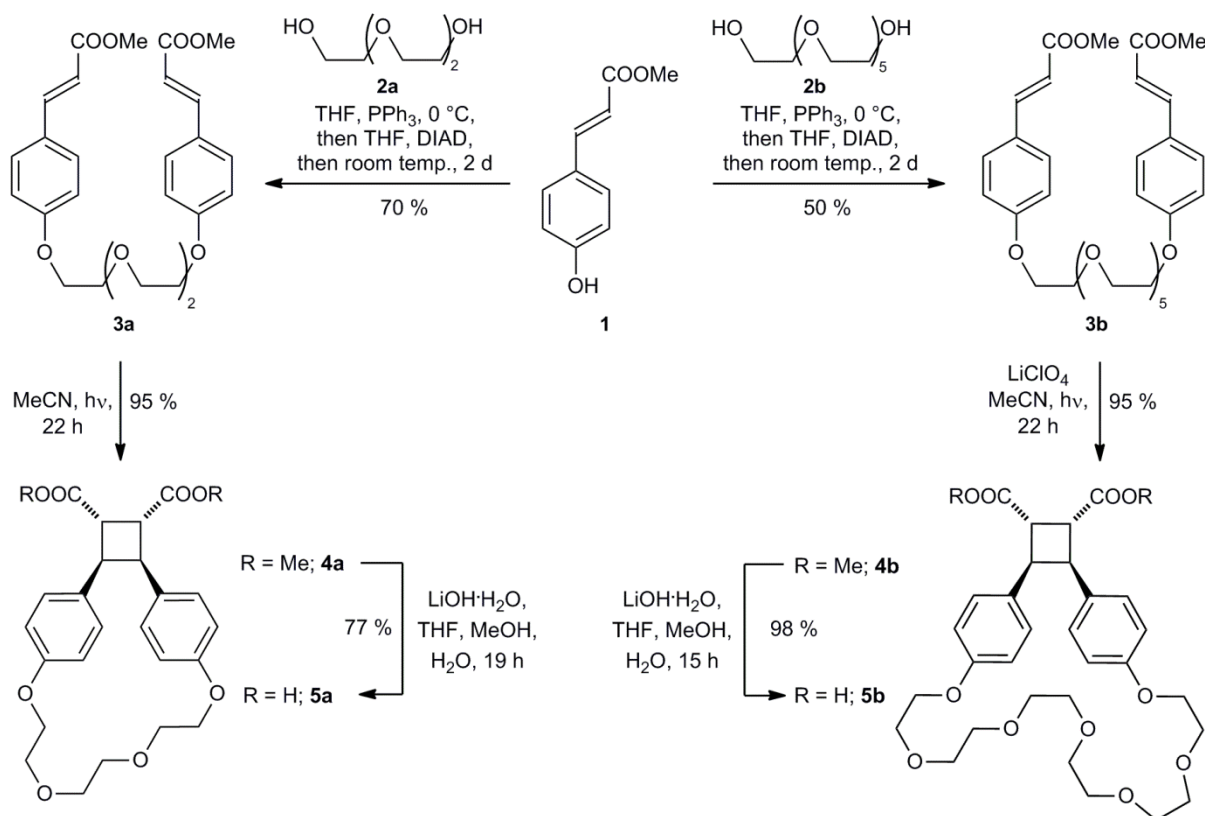


Figure 1: Syntheses of the cyclobutanes **5a** and **5b** starting from *(E)*-methyl 4-hydroxycinnamate (**1**).

Normally more than one isomer is generated by a [2+2] cycloaddition. As seen in the template free irradiation of **3b**, the double bonds can isomerize. In addition, the double bonds can dimerize in a *syn* and in an *anti* fashion. Thus, six diastereomers are possible for **4a** and **4b**. Here, however, only one isomer was observed, the *R,S,R,S* diastereomer (Figure 2). Its structure was determined by NMR spectroscopy. According to the NMR spectra, the diastereomer has to possess some symmetry, since only two sets of signals are detected for the aromatic protons and only one for the methyl ester. In the HMBC spectrum, a large coupling constant was found between *CH*-COOMe and Ar-C-1. This implies a dihedral angle close to 0° and thereby an *anti*-orientation of ester and aryl ring. In addition, NOEs (Nuclear Overhauser Effect) were observed in the NOESY spectra between the *ortho*-phenyl protons Ar-2,6-*H* and *CH*-COOMe as well as between Ar-2,6-*H* and Ar-*CH*. The NOE between

Ar-2,6-*H* and CH-COOMe was twice as large as the NOE between Ar-2,6-*H* and Ar-CH. Therefore, the phenyl rings and the esters have to be on different sides of the cyclobutane **4**.

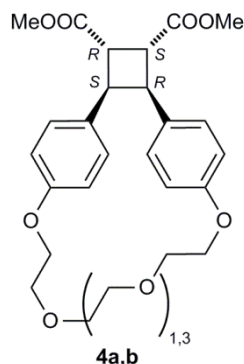


Figure 2: *R,S,R,S*-Diastereomers **4a** (triethylene glycol) and **4b** (pentaethylene glycol).

As the last step of the syntheses, ester cleavage was performed with both cyclobutane diesters **4a** and **4b**. The respective cyclobutane dicarboxylic acids **5a** and **5b** were obtained in 51 % and 47 % overall yield, respectively.

Single Molecule Force Spectroscopy

Dynamic SMFS was performed as illustrated in Figure 3. The AFM tip as well as the glass substrate was coated with the silane end of a heterobifunctional polyethylene glycol (PEG), while amino groups were the other terminal functionalities. Mechanophore **5** was attached to the PEG on the glass substrate using EDC/NHS coupling,³³ which resulted in amide linkages as illustrated in Figure 3 (left). In the presence of the EDC/NHS coupling reagents, the tip was repeatedly brought close to the surface to allow amide bond formation. A dilute concentration of **5** was chosen in order to minimize the chance that two molecule were attached at the same time. In less than 10% of all approaches, covalent attachment of a mechanophore between cantilever and glass substrate was observed, evidenced through the characteristic force-extension curve of a PEG molecule being stretched.³⁴⁻³⁷

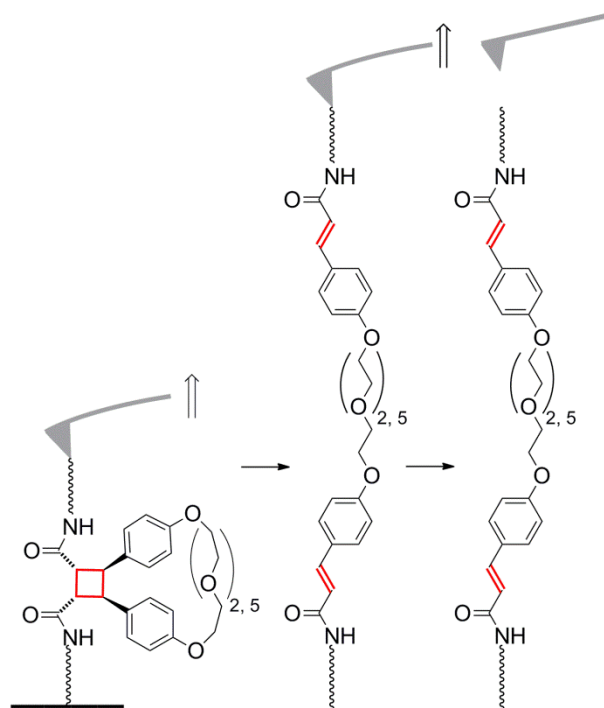


Figure 3: Left: Macrocycle **5** is anchored between the amino-PEG silane functionalized glass substrate and AFM tip. Middle: Cycloreversion of the cyclobutane and subsequently stretching of the safety line. Right: One of the bonds of the linear product of the cycloreversion breaks. Here, the detachment of an anchor is shown.

When the cantilever is retracted from the glass surface with constant velocity, the force on the PEG chain increases until a bond breaks. In most cases, a PEG linker detaches from the tip or the glass substrate or a covalent bond outside the macrocyclic mechanophore breaks, and a single rupture event is detected in the force-extension curves. However, if the cyclobutane within the macrocycle breaks first, a double rupture event in the force extension curve is recorded (cf. Figure 3). In rare cases, such double rupture events were identified. These double rupture events involving mechanophore **5** must be distinguished from the step-wise detachment of two PEG chains, since even with the low concentrations of **5** used, there is a certain chance of fly-fishing two PEG chains in one approach.

If mechanophore **5** breaks, the slope of the force-extension curve before and after the first rupture must be the same. The chain of PEG spacers is 30-50 times longer than the safety line, therefore the elasticity of the molecule does not change due to the rupture of the mechanophore.²⁸ In Figure 4, double rupture events of **5a** and **5b** are shown. The parallel lines

(red and blue) fit the data. The experimental length change $\Delta L(\text{exp})$ is obtained by measuring the horizontal displacement of the two parallel fit lines. Four such double rupture events were identified for **5a**, and six for **5b** (see Table 1). At a velocity of $5 \mu\text{m s}^{-1}$, rupture forces range from 2.09 to 3.93 nN (**5a**) and from 2.10 to 3.53 nN, respectively (**5b**). For **5a**, one double rupture event at $0.5 \mu\text{m s}^{-1}$ with a force of 1.61 nN was recorded (cf. Table 1 and Figure S1). This value is close to the forces of 1.37 nN and 1.50 nN measured for the mechanochemical ring opening of *cis*- and *trans*-benzocyclobutene, respectively, at a velocity of $0.3 \mu\text{m s}^{-1}$.³⁸

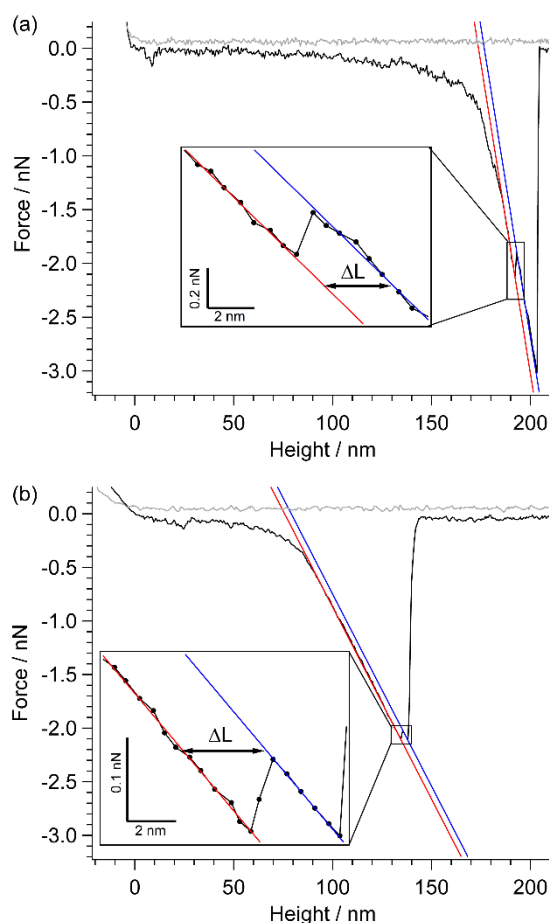


Figure 4: Force extension curves of **5a** (a, cf. table 1, entry S2) and **5b** (b, cf. table 1, entry L1). Zoom shows the regions of double rupture events, together with the linear fits. The length change ΔL corresponds to the horizontal displacement of the fit lines. Parallel fit lines before and after the rupture indicate rupture of the mechanophor.

Table 1: Length change ΔL in double rupture events observed for cyclobutanes **5a** (S1 – S4) and **5b** (L1 – L6).

No.	F/ nN	ΔL (exp)/ nm	$\Delta L^{[a]}$ (EFEI)/ nm	$z^{[b]}$ $\mu\text{m s}^{-1}$
S1	1.61 ± 0.08	2.65 ± 0.2	2.27 ± 0.01	0.5
S2	2.09 ± 0.04	2.37 ± 0.2	2.29 ± 0.01	5
S3	2.23 ± 0.11	2.30 ± 0.2	2.30 ± 0.01	5
S4	3.93 ± 0.16	2.51 ± 0.2	2.38 ± 0.01	5
L1	2.10 ± 0.11	3.39 ± 0.2	3.39 ± 0.01	5
L2	2.58 ± 0.12	3.26 ± 0.2	3.42 ± 0.01	5
L3	2.84 ± 0.14	3.33 ± 0.2	3.43 ± 0.01	5
L4	2.94 ± 0.14	3.49 ± 0.2	3.45 ± 0.01	5
L5	3.20 ± 0.15	3.62 ± 0.2	3.46 ± 0.01	5
L6	3.53 ± 0.05	3.53 ± 0.2	3.48 ± 0.01	5

[a] Theoretical length change for formation of *E,Z* isomer (based on experimental forces, respectively). [b] Retract velocity of the AFM cantilever.

Quantum chemical calculation of length change

The mechanochemical behaviour of molecules can be described with quantum chemical calculations,^{19, 39-49} and a number of mechanochemical cycloreversions have been studied computationally.^{40, 44, 48-56} Here, we use the External Force Explicitly Included (EFEI) method^{40, 50} to calculate the length increase upon rupture of mechanophore **5** as a function of force, as illustrated in Figure 5. These values are included in Table 1. In most cases, the calculated length change agrees within error limits with the experimental value. Comparing all experimental values to DFT calculations, it seems that the results of the longer safety line are in better agreement (see Table 1). In the experiments, the more pronounced effect of the longer safety line renders a higher number of data points, and therefore, these rupture events can be more easily recognized and distinguished from the thermal motion of the AFM cantilever.

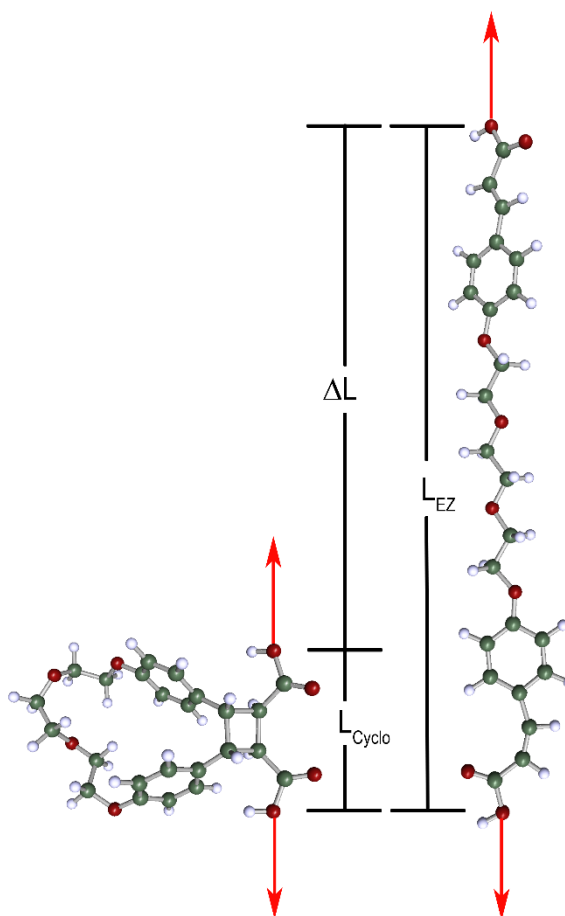


Figure 5: DFT calculated length increases ΔL . Macrocycle **5a** is shown in its closed form (left, L_{cyclo}) and after cycloreversion (L_{EZ}). Red arrows indicate the applied force.

Discussion

Competition between rupture of surface anchor and cycloreversion

The experimental observation that double rupture events are rare indicates that the surface anchors break at lower forces than the mechanophore. This is in agreement with earlier experimental observations^{21, 38} and quantum chemical calculations, with maximum forces of 4.7 nN for the silan anchor,³⁹ and 4.37 nN of a cyclobutane molecule without safety-line.¹⁶ According to our EFEI calculations (see SI), the maximum force, at which **5** ruptures at 0 K, is 4.65 nN.

Due to the decreasing contribution of thermal activation to the rupture event with increasing pulling velocity,⁵⁷ rupture forces increase with increasing cantilever velocity.²⁰ As a

consequence, the ratio of mechanophore cycloreversion vs. surface anchor rupture can be increased by increasing the cantilever velocity. At the highest experimentally accessible velocity, which in our experiment is $5 \mu\text{m s}^{-1}$, the probability that the mechanophore breaks first is high enough to detect a small number of events.²⁸

Cycloreversion mechanism

Based on our experimental data, we cannot make any direct statement about the mechanism of the [2+2] cycloreversion. A mechanochemical study of a smaller cyclobutane macrocycle by Craig and coworkers¹³ showed that three different isomers (*E,E*, *Z,Z* and *E,Z*) can be obtained, regardless of the stereochemistry of the cyclobutane mechanophore, with the *E,Z* isomer being dominant. A $2\pi_s+2\pi_a$ Woodward-Hoffmann allowed⁵⁸ concerted [2+2] cycloreversion leads to *E,Z* configuration. Cycloreversion via a di-radical intermediate can lead to all three isomers. In a geometry optimization at 4.65 nN using the EFEI algorithm, the *E,Z* isomer is obtained, as well. Without tensile force, the isomer formed significantly affects the length change of mechanophore **5** upon cycloreversion, because in the absence of force, the three product isomers differ significantly in length. Nevertheless, at forces above 1 nN, this difference becomes negligible (see supplementary information for a more detailed discussion). The length of the *E,Z* diastereomer lies between the *E,E* and *Z,Z* isomers. Therefore, in Table 1 the calculated length change of the *E,Z* isomer is given.

Conclusions

Syntheses of cyclobutanes with a safety line enabled us to observe mechanochemical cycloreversion of individual cyclobutane moieties by SMFS. Upon cyclobutane cycloreversion, the safety line is stretched leading to a defined length change of the polymer. Cyclobutane is mechanically stronger than the silane surface anchors used. This explains why only a small number of rupture events were recorded which could be assigned to cyclobutane.

Due to the design of the mechanophore and the use of two safety lines of different lengths, assignment of the double rupture events to cyclobutane cycloreversion is unambiguous. Rupture forces between 1.6 nN and 3.5 nN were observed. This study is the first example where rupture events in AFM force curves could be assigned to specific covalent bonds.

Methods

Preparation

Aminosilane functionalization was performed on glass substrate and AFM tips as described elsewhere.^{20-22, 24, 28, 59} See SI for detail description of the functionalization.

Single Molecule Force Spectroscopy (SMFS)

Force extension curves were recorded in the dynamic SMFS (force ramp) mode. AFM cantilever spring constants were determined for each cantilever, using the thermal noise method. After approaching the surface, the tip is waiting 2 s on the surface, so that the carboxyl groups of **5** can react with the amino groups of the PEG-silanes. Then, the tip was retracted with a velocity of 5 (0.5) $\mu\text{m s}^{-1}$ (cf. SI).

Quantum Chemistry

The experimental forces were implemented on the PES by using a self made EFEI^{40, 50} script working with TURBOMOLE.⁶⁰ For each force, the geometry optimized state was calculated and evaluated. In the SI, details of the quantum chemical calculations are described.

Acknowledgements

The calculations were carried out using resources from Leibniz-Rechenzentrum (LRZ) der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Financial support by the Deutsche Forschungsgemeinschaft via the SFB 677: Function by Switching is gratefully acknowledged.

M. F. Pill and H. Clausen-Schaumann acknowledge financial support from the CANTER Forschungsschwerpunkt of the Bavarian State Ministry for Science and Education.

Author contributions

U. Lüning conceived and supervised the syntheses, H. Clausen-Schaumann and M. K. Beyer conceived and supervised the AFM experiments. K. Holz with the help of N. Preußke performed syntheses. M. F. Pill and F. Berger performed AFM experiments, M. F. Pill performed EFEI calculations. All authors contributed to writing the paper.

Competing financial interests

The authors declare no competing financial interests.

References

- 1 C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, *446*, 423-427.
- 2 M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5755-5798.
- 3 S. L. Craig, *Nature* **2012**, *487*, 176-177.
- 4 P. A. May, J. S. Moore, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7497-7506.
- 5 M. K. Beyer, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- 6 D. A. Davis, A. Hamilton, J. Yang, L. D. Cremer, D. Van Gough, S. L. Potisek, M. T. Ong, P. V. Braun, T. J. Martinez, S. R. White, J. S. Moore, N. R. Sottos, *Nature* **2009**, *459*, 68-72.
- 7 Y. Chen, A. J. H. Spiering, S. Karthikeyan, G. W. M. Peters, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 559-562.
- 8 A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 133-137.
- 9 G. O. Wilson, H. M. Andersson, S. R. White, N. R. Sottos, J. S. Moore, P. V. Braun, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- 10 R. Groote, R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4846-4859.
- 11 Q.-Z. Yang, Z. Huang, T. J. Kucharski, D. Khvostichenko, J. Chen, R. Boulatov, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 302-306.
- 12 Y. Tian, T. J. Kucharski, Q.-Z. Yang, R. Boulatov, *Nat. Commun.* **2013**, DOI:10.1038/ncomms3538.
- 13 Z. S. Kean, Z. Niu, G. B. Hewage, A. L. Rheingold, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13598-13604.
- 14 H. M. Klukovich, Z. S. Kean, S. T. Iacono, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17882-17888.
- 15 C. L. Brown, S. L. Craig, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2158-2165.
- 16 M. J. Kryger, A. M. Munaretto, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18992-18998.
- 17 M. J. Kryger, M. T. Ong, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, T. J. Martinez, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4558-4559.
- 18 M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921-2948.
- 19 M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, *283*, 1727-1730.
- 20 S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3664-3668.
- 21 S. W. Schmidt, P. Filippov, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *ACS Nano* **2012**, *6*, 1314-1321.
- 22 S. W. Schmidt, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5994-5999.
- 23 P. Schwaderer, E. Funk, F. Achenbach, J. Weis, C. Bräuchle, J. Michaelis, *Langmuir* **2008**, *24*, 1343-1349.
- 24 S. W. Schmidt, T. Christ, C. Glockner, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Langmuir* **2010**, *26*, 15333-15338.
- 25 J. Wang, T. B. Kouznetsova, Z. S. Kean, L. Fan, B. D. Mar, T. J. Martínez, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15162-15165.
- 26 A. P. Wiita, S. R. K. Ainaravapu, H. H. Huang, J. M. Fernández, *PNAS* **2006**, *103*, 7222-7227.
- 27 S. Garcia-Manyes, J. Liang, R. Szoszkiewicz, T.-L. Kuo, J. M. Fernández, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 236-242.
- 28 D. Schütze, K. Holz, J. Müller, M. K. Beyer, U. Lüning, B. Hartke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2556-2559.
- 29 M. Quitschau, T. Schuhmann, J. Piel, P. von Zezschwitz, S. Grond, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5117-5124.
- 30 M. Kimura, M. Shimoyama, S. Morosawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 375-376.
- 31 M. V. Alfimov, O. A. Fedorova, S. P. Gromov, *J. Photochem. Photobiol., A* **2003**, *158*, 183-198.

- 32 M. Shirai, A. Ueda, M. Tanaka, *Die Makromolekulare Chemie* **1985**, 186, 493-500.
- 33 D. Sehgal, I. K. Vijay, *Anal. Biochem.* **1994**, 218, 87-91.
- 34 M. Rief, F. Oesterhelt, B. Heymann, H. E. Gaub, *Science* **1997**, 275, 1295-1297.
- 35 Y. R. Xue, X. Li, H. B. Li, W. K. Zhang, *Nat. Commun.* **2014**, DOI:10.1038/ncomms8221.
- 36 M. I. Giannotti, G. J. Vancso, *Chem. Phys. Chem* **2007**, 8, 2290-2307.
- 37 F. Oesterhelt, M. Rief, H. E. Gaub, *New J. Phys.* **1999**, 1, 6.1-6.11.
- 38 J. Wang, T. B. Kouznetsova, Z. Niu, M. T. Ong, H. M. Klukovich, A. L. Rheingold, T. J. Martinez, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 323-327.
- 39 M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 7307-7312.
- 40 J. Ribas-Arino, D. Marx, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5412-5487.
- 41 M. Krupička, W. Sander, D. Marx, *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, 5, 905-909.
- 42 M. Krupička, D. Marx, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, 11, 841-846.
- 43 S. M. Avdoshenko, D. E. Makarov, *J. Chem. Phys.* **2015**, 142, 174106.
- 44 W. Li, S. A. Edwards, L. Lu, T. Kubar, S. P. Patil, H. Grubmüller, G. Groenhof, F. Gräter, *Chem. Phys. Chem* **2013**, 14, 2687-2697.
- 45 E. M. Lupton, I. Frank, *Chemical Modelling: Applications and Theory, Volume 8*, The Royal Society of Chemistry, **2011**.
- 46 F. Hofbauer, I. Frank, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16332-16338.
- 47 R. Groote, B. M. Szyja, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, N. L. Doltsinis, R. P. Sijbesma, *Macromolecules* **2014**, 47, 1187-1192.
- 48 J. Cybulska, A. Brzyska, A. Zdunek, K. Woliński, *PLOS ONE* **2014**, 9, e107896.
- 49 K. Wolinski, J. Baker, *Mol. Phys.* **2009**, 107, 2403-2417.
- 50 J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4190-4193.
- 51 J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13331-13335.
- 52 P. Dopieralski, P. Anjukandi, M. Rückert, M. Shiga, J. Ribas-Arino, D. Marx, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 8309-8316.
- 53 M. T. Ong, J. Leiding, H. Tao, A. M. Virshup, T. J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6377-6379.
- 54 K. Wolinski, J. Baker, *Mol. Phys.* **2010**, 108, 1845-1856.
- 55 S. Maeda, K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 2335-2345.
- 56 H. S. Smalø, V. V. Rybkin, W. Klopper, T. Helgaker, E. Uggerud, *J. Phys. Chem. A* **2014**, 118, 7683-7694.
- 57 W. Kauzmann, H. Eyring, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 3113-3125.
- 58 R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-853.
- 59 S. W. Schmidt, M. F. Pill, A. Kersch, H. Clausen-Schaumann, M. K. Beyer, *Farad. Discuss.* **2014**, 170, 357-367.
- 60 R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 162, 165-169.

Supplementary Information

Table of contents

Synthesis:

Materials and General Methods

Experimental Procedures

AFM Measurements:

Sample preparation

AFM measurements

AFM curves

Quantum chemical calculation:

Results

References

NMR Spectra

Synthesis:

Materials and General Methods

Commercially available starting materials were used as received: 4-bromophenol (Aldrich), diisopropyl azodicarboxylate (Alfa Aesar), hexaethylene glycol (Alfa Aesar), lithium perchlorate (Sigma Aldrich), methyl acrylate (Fluka), triethylene glycol (Grüssing), tri(*o*-tolyl)phosphine (Alfa Aesar), triphenylphosphine (Sigma Aldrich).

Analytical thin-layer chromatography was performed on Merck silica gel 60 F254 plates. Visualization was accomplished with UV light. Flash chromatography was performed using Macherey-Nagel silica gel 60, 230-400 mesh (0.04-0.063 mm).

All reactions were run under an atmosphere of nitrogen. Flasks were flame-dried and cooled under a stream of nitrogen.

For photochemical cycloadditions, a UV spotlight type UV-P 250 C with a high-pressure mercury lamp type ES270UV-Hg from Panacol-Elosol was used. As a filter, DURAN® glass of the flask was sufficient, the whole emission spectrum above 300 nm was used. Deoxygenation was necessary.

NMR spectra were recorded with Bruker DRX 500 or AV 600 instruments. Assignments are supported by COSY, HSQC and HMBC experiments. All chemical shifts are referenced to TMS. If not differently assigned, all couplings are $^3J_{\text{HH}}$ couplings.

EI and HRMS mass spectra were recorded with a Jeol Accu TOF GCV 4G.

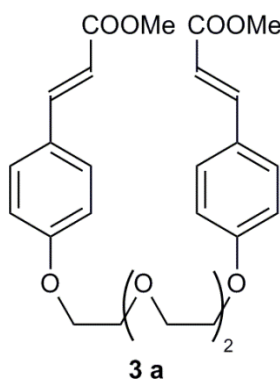
ESI mass spectra were recorded with an Applied Biosystems Mariner Spectrometry Workstation.

MALDI-TOF mass spectra were recorded with a Bruker-Daltonics Biflex III instrument and with Cl-CCA (α -cyano-4-chlorocinnamic acid) as matrix.

TLC-MS spectra were recorded with an Advion Expression CMS.

IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Spectrum 100 equipped with a MKII Golden Gate Single Reflection ATR unit.

Experimental procedures

Synthesis of (*E,E'*)-dimethyl 4,4'-(1,4,7,10-tetraoxadecane-1,10-diyl)-biscinnamate (**3a**)

Under an atmosphere of nitrogen (*E*)-methyl 4-hydroxycinnamate (**1**, 1.50 g, 8.40 mmol), triethylene glycol (**2a**, 630 mg, 4.20 mmol) and triphenylphosphine (2.87 g, 11.0 mmol) were dissolved in dry tetrahydrofuran (60 mL). The solution was cooled to 0 °C and diisopropyl azodicarboxylate (2.10 mL, 11.0 mmol) dissolved in tetrahydrofuran (4 mL), was added slowly within 30 min., the solution was stirred for another 30 min at 0 °C and subsequently at room temp. for 2 d. Layers were separated by adding sodium bicarbonate and dichloromethane (each 60 mL). The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane (30 mL), the combined organic phase was washed with brine (50 mL) and dried with magnesium sulphate. After evaporation of the solvent in vacuum, the crude product was purified by column chromatography (silica gel; ethyl acetate:cyclohexane, 4:1) to yield **3a** (1.39 g, 70 %) as a colourless solid.

mp: 102 °C.

TLC: R_f = 0.45 (ethyl acetate:cyclohexane, 4:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.63 (d, J = 16.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 4 H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 2 H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 3.75 (s, 4 H) ppm.

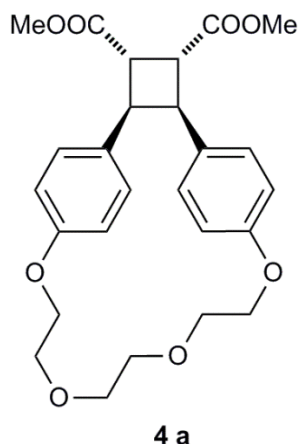
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.7, 160.6, 144.4, 129.7, 127.3, 115.4, 115.0, 70.9, 69.7, 67.5, 51.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924, 1722, 1639, 1602, 1510, 1170, 1141, 1107, 821 cm^{-1} .

MS (ESI): m/z = 519 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8$ 470.1941, found 470.1952.

Synthesis of (2¹*R**,2²*S**,2³*R**,2⁴*S**)-dimethyl 4,7,10,13-tetraoxa-1,3-(1,4)dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanatridecaphane-2³,2⁴-dicarboxylate (**4a**)



In a DURAN® flask, dimethyl (*E,E'*)-dimethyl 4,4'-(1,4,7,10-tetraoxadecane-1,10-diyl)-cinnamate (**3a**, 100 mg, 213 μ mol) was dissolved in degassed acetonitrile (7.00 mL) and irradiated with a mercury lamp for 22 h. The mixture was concentrated by evaporation to ca. 2 mL and the solution was filtered through silica gel. Subsequently, the solvent was removed in vacuum and product **4a** (95 mg, 95 %) was obtained as a highly viscous oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 4 H), 4.28 (m_c, 2 H), 4.13 (m_c, 4 H), 3.83 (m_c, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 3.67 (t, *J* = 4.0 Hz, 4 H), 3.57 (s, 4 H) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 173.1, 157.1, 130.7, 128.6, 114.9, 71.3, 69.6, 68.3, 52.1, 44.8, 42.0 ppm.

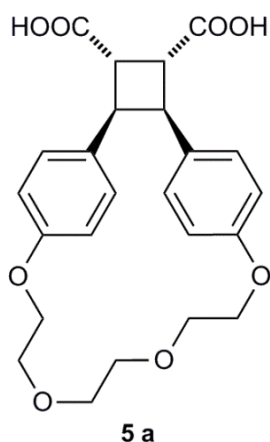
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950-2870, 1728, 1610, 1510, 1128, 832 cm⁻¹.

MS (MALDI-TOF): *m/z* = 493.56 [M+Na]⁺.

MS (ESI, CHCl₃): *m/z* = 493.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (EI): (*m/z*) [M]⁺ calcd for C₂₆H₃₀O₈⁺ 470.1941, found 470.1945.

Synthesis of (2¹*R**,2²*S**,2³*R**,2⁴*S**)-4,7,10,13-tetraoxa-1,3-(1,4)dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanatridecaphane-2³,2⁴-dicarboxylic acid (**5a**)



(2¹*R**,2²*S**,2³*R**,2⁴*S**)-dimethyl 4,7,10,13-tetraoxa-1,3-(1,4)dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanatridecaphane-2³,2⁴-dicarboxylate (**4a**, 151 mg, 321 μ mol) and lithium hydroxide hydrate (67.0 mg, 1.58 mmol) were dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10.0 mL), methanol (2.50 mL) and water (2.50 mL). After 19 h of stirring at room temp., the solvent was removed in vacuum. Chloroform and 0.5 M hydrochloric acid (each 10 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted twice with chloroform. The combined organic phase was washed with brine and dried with magnesium sulphate. The solvent was removed in vacuum and product **5a** (109 mg, 77 %) was obtained as a slightly yellow solid.

mp: 55-60° C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 4.32 (m_c, 2 H), 4.12 (m_c, 4 H), 3.90 (m_c (d), J = 5.9 Hz, 2 H), 3.66 (t, J = 4.3 Hz, 4 H), 3.57 (s, 4 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 179.6, 157.4, 130.5, 128.7, 115.0, 71.4, 69.8, 68.5, 44.8, 42.6 ppm.

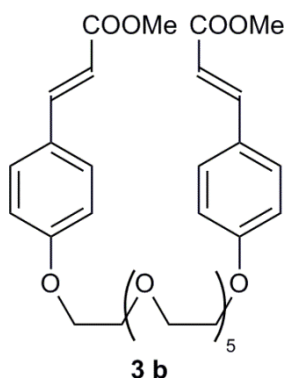
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500-2600, 2930-2870, 1708, 1609, 1511, 1123, 818 cm⁻¹.

MS (MALDI-TOF): m/z = 449.45 [M+Li]⁺.

MS (ESI, CHCl₃): m/z = 465.15 [M+Na]⁺.

HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ calcd for C₂₄H₂₆O₈⁺ 442.1628, found 442.1616.

Synthesis of (*E,E'*)-dimethyl 4,4'-(1,4,7,10,13,16,19-heptaoxanonadecane-1,19-diyl)-bis-cinnamate (**3b**)



Under an atmosphere of nitrogen, (*E*)-methyl 4-hydroxycinnamate (**1**, 2.00 g, 11.2 mmol), hexaethylene glycol (**2b**, 1.58 g, 5.60 mmol) and triphenylphosphine (3.83 g, 14.6 mmol) were dissolved in dry tetrahydrofuran (80 mL). The solution was cooled to 0 °C and diisopropyl azodicarboxylate (2.80 mL, 14.7 mmol), dissolved in tetrahydrofuran (6 mL), was added slowly. After 15 min at 0 °C, the solution was stirred for 2 d at room temp. Sodium bicarbonate and dichloromethane (each 80 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane (40 mL). The combined organic phase was washed with brine (50 mL) and dried with magnesium sulphate. The solvent was removed in vacuum and the crude product was purified by column chromatography (silica gel; ethyl acetate:cyclohexane, 5:1) to yield **3b** (1.67 g, 50 %) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.35 (ethyl acetate:cyclohexane, 5:1).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 16.0 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 4 H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 2 H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 3.73-3.71 (m, 4 H), 3.67-3.65 (m, 4 H), 3.64 (m_c , 8 H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.7, 160.6, 144.5, 129.7, 127.3, 115.3, 115.0, 70.9, 70.6, 70.6, 69.6, 67.5, 51.6 ppm.

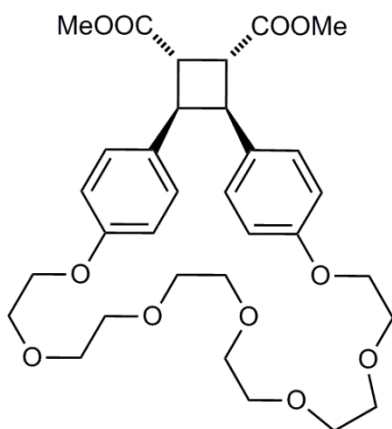
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2870, 1709, 1633, 1601, 1510, 1165, 1107, 827 cm^{-1} .

TLC-MS (MeOH/DCM 4:1, ESI positive mode): m/z = 625 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 651 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

MS (EI): m/z = 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 602 $[\text{M}]^{+}$, 249 $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4]^+$, 205 $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$.

HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$ 602.2727, found 602.2752.

Synthesis of (2^1R^* , 2^2S^* , 2^3R^* , 2^4S^*)-dimethyl 4,7,10,13,16,19,22-hepta-oxa-1,3-(1,4)-dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanadocosaphane-2³,2⁴-dicarboxylate (**4b**)



4 b

In a DURAN®, flask dimethyl (*E,E'*)-dimethyl 4,4'-(1,4,7,10,13,16,19-hepta-oxanonadecane-1,19-diyl)-biscinnamate (**3b**, 135 mg, 224 μ mol) and lithium perchlorate (101 mg, 950 μ mol) were dissolved in degassed acetonitrile (8.00 mL) and irradiated with a mercury lamp for 22 h. The mixture was concentrated by evaporation to ca. 2 mL and water and chloroform (each 7 mL) were added to separate the layers. The organic phase was washed with water and brine (each 5 mL) and dried with magnesium sulphate. Subsequently, the organic phase was filtered through silica gel. The solvent was removed in vacuum and product **4b** (128 mg, 95 %) was achieved as a yellow highly viscous oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 4.28 (m, 2 H), 4.02 (m, 4 H), 3.79-3.77 (m, 6 H), 3.73 (s, 6 H), 3.67-3.63 (m, 16 H) ppm.

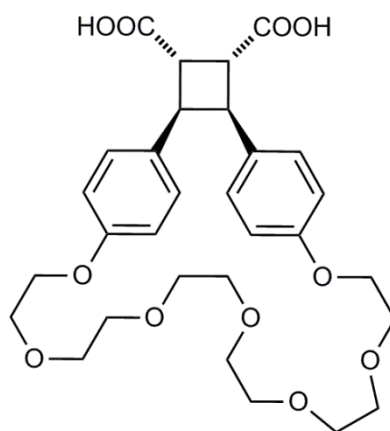
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 157.4, 130.9, 128.9, 114.4, 71.1, 70.9, 70.8, 70.8, 69.8, 67.5, 52.2, 44.6, 43.3 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950-2865, 1729, 1610, 1512, 1107, 8333 cm^{-1} .

TLC-MS (MeOH/DCM 4:1, ESI positive mode): m/z = 625 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (EI): (m/z) $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{11}^+$ 602.2727, found 602.2737.

Synthesis of $(2^1R^*, 2^2S^*, 2^3R^*, 2^4S^*)$ -2³,2⁴-4,7,10,13,16,19,22-hepta-oxa-1,3-(1,4)dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanadocosaphane-2³,2⁴-dicarboxylic acid (**5b**)



5 b

$(2^1R^*, 2^2S^*, 2^3R^*, 2^4S^*)$ -dimethyl 4,7,10,13,16,19,22-hepta-oxa-1,3-(1,4)-dibenzena-2-(1,2)-cyclobutanadocosaphane-2³,2⁴-dicarboxylate (**4b**, 64.0 mg, 106 μ mol) and lithium hydroxide hydrate (22.0 mg, 519 μ mol) were dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (5.00 mL), methanol (2.0 mL) and water (2.0 mL). After 15 h of stirring at room temp., the solvent was removed in vacuum. Chloroform and 0.5 M hydrochloric acid (each 5 mL) were added and the layers separated. The aqueous phase was extracted twice with chloroform. The combined organic phase was washed with brine and dried with magnesium sulphate. The solvent was removed in vacuum and product **5b** (60.0 mg, 98 %) was obtained as a colourless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 4.31 (m_c, 2 H), 4.03 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.81 (m_c, 2 H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.69-3.62 (m, 16 H) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 178.9, 157.4, 130.6, 128.9, 114.5, 71.0, 70.9, 70.8, 70.7, 69.8, 67.5, 44.3, 43.7 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500-2600, 2930-2870, 1722, 1610, 1512, 1145, 1099, 744 cm⁻¹.

TLC-MS (MeOH/DCM 4:1, ESI negative mode): m/z = 573 [M-H]⁻.

TLC-MS (MeOH/DCM 4:1, ESI positive mode): m/z = 597 [M+Na]⁺.

HRMS (EI): (m/z) [M]⁺ calcd for C₃₀H₃₈O₁₁⁺ 574.2407, found 574.2414.

AFM Measurements:

Sample preparation

Glass microscope slides (Menzel, Braunschweig, Germany) and silicon nitride AFM cantilevers (MLCT, Bruker AXS S.A.S., France) with a nominal force constant of 100 pN nm⁻¹ were cleaned as described before.¹⁻⁶ Briefly, the AFM tips were irradiated with UV light (UV PenRay UVP, LLC, Upland, CA, USA; Mercury spectrum with the primary energy at 254 nm) for 90 min, to remove organic substances. Afterwards they were rinsed with ethanol (absolute grade for analysis, Merck Darmstadt, Germany). Glass slides were cleaned in a 10 % solution of hydrochloric acid (Merck Darmstadt, Germany) in double distilled water (H₂O_{ddest}) in an ultrasonic bath for 90 min. After three times cleaning for 10 min in H₂O_{ddest} in the ultrasonic bath, the slides were ready for functionalization. For surface silanization, a solution of 90 mL of Ethanol and 10 mL of H₂O_{ddest} was prepared and adjusted to pH 4.5–5.5 with 1 M acetic acid (Merck Darmstadt, Germany). 8 mg of NH₂-PEG-Si(OC₂H₅)₃ (MW 5000, Nanocs, New York, USA) were dissolved in the ethanol/water mixture. Both, slides and cantilevers were incubated for 90 min in this solution. After rinsing slides and cantilevers with ethanol they were cured at 110 °C for 20 min.

Immediately before the force spectroscopy experiments, **5a (5b)** was allowed to react with the functionalized glass surface. 3 mg of **5**, 5 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), and 3 mg of N-hydroxysuccinimide (NHS) were suspended in 0.5 mL of dimethyl sulfoxide (DMSO). EDC, NHS, acetic acid, and DMSO were purchased from Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany). After a reaction period of 10 min, the slide was thoroughly rinsed with DMSO to remove excess **5a (5b)** from the slide. To increase the activation of the carboxyl groups again a 0.5 ml DMSO solution with 5 mg EDC and 5 mg NHS were allowed for 10 min to react with the surface.

AFM measurements

Force curves were recorded in the force-ramp mode. To calibrate the AFM cantilever the thermal noise method was used.⁷ The optical lever sensitivity and spring constant were determined three times for each cantilever. The mean value was used in the experiments. SMFS experiments were performed in DMSO with the Force RampDesignerTM of the NanoWizard atomic force microscope (JPK Instruments, Berlin, Germany). Force-extension curves were recorded at a sampling rate of 10 kHz, with a retract velocity of 5 (0.5) μm s⁻¹.

This results in force-loading rates of 100-700 nN s⁻¹, depending on the individual length of the PEG chain.

AFM curves

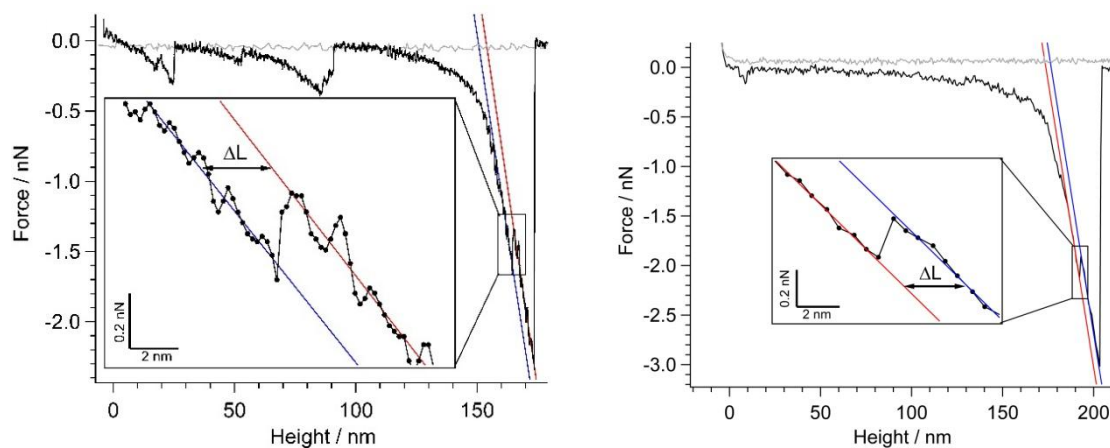


Figure S1: Double rupture of cyclobutane **5a** (left see S1 and right see S2 in Table 1 main text).

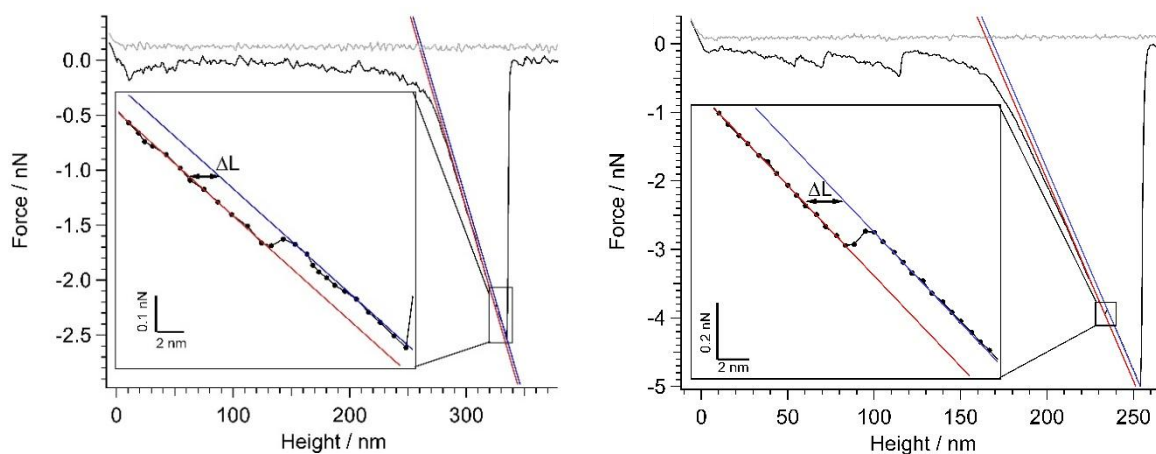


Figure S2: Double rupture of cyclobutane **5a** (left see S3 and right see S4 in Table 1 main text).

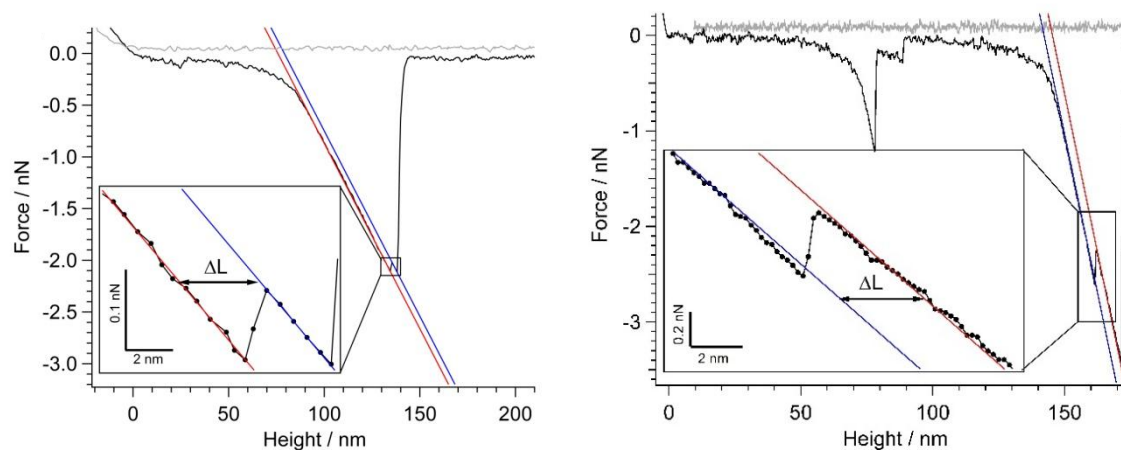


Figure S3: Double rupture of cyclobutane **5b** (left see L1 and right see L2 in Table 1 main text).

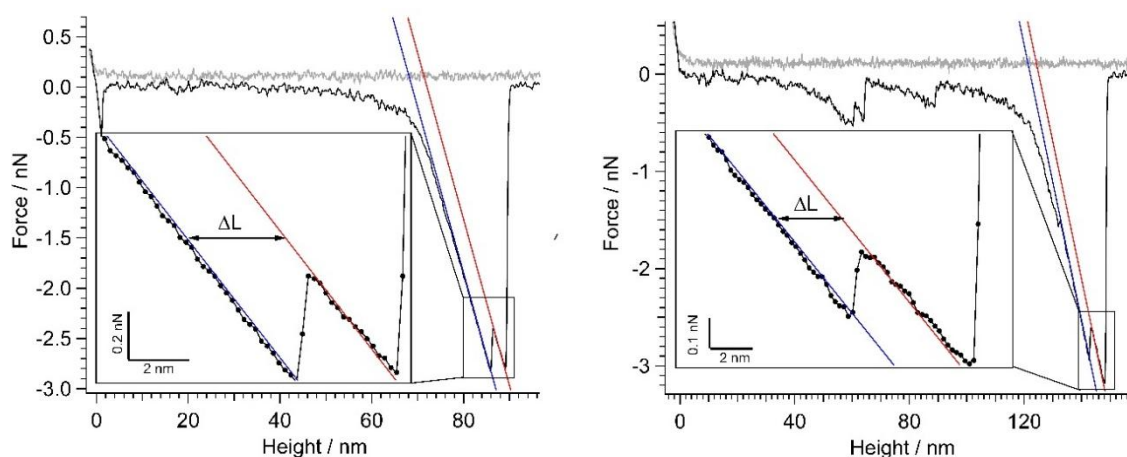


Figure S4: Double rupture of cyclobutane **5b** (left see L3 and L4 in Table 1 main text).

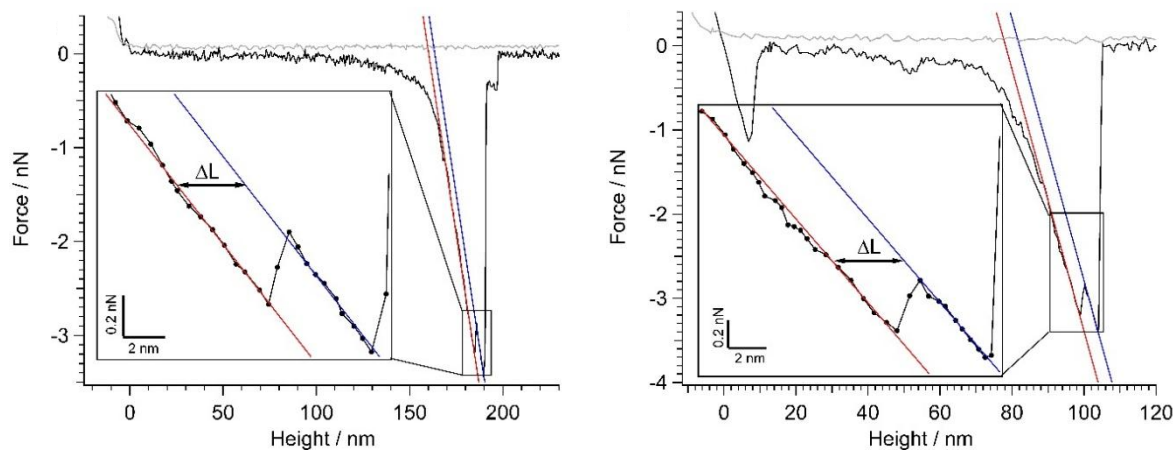


Figure S5: Double rupture of cyclobutane **5b** (left see L5 and L6 in Table 1 main text).

Quantum chemical calculations:

Calculations were performed by using TURBOMOLE 6.4⁸ For the DFT⁹ calculations, the B3LYP^{10,11} hybrid density functional together with Ahlrich's SVP¹² basis set was used. The EFEI^{13,14} algorithm was implemented in a self-made script working with TURBOMOLE. The force was applied at the non-hydrogen end atoms of the molecule. To obtain the length changes of the double rupture events, the applied force on **5a**, **5b**, as well as the product isomers (*E,Z*, *E,E* or *Z,Z*) were incremented in steps of 0.2 nN. The lengths of the molecules were determined at each force form the optimized geometry (cf. Figure 5 main text). The maximum force was obtained by increasing the force until the bond was breaking. To accurately determine the maximum force, from the last force step on, where **5** was not broken, the steps were increased with a value of 0.05 nN, to obtain an exact value.

Results

The length of the cyclobutane model molecule, i.e. the distance between the pulling points, as a function of force is shown in Figure S6 for the macromolecule **5**. In Figure S7, *E,E*, *E,Z*, and *Z,Z* formation is shown for **5a**. Figure 8 presents the respective data in the case of **5b**.

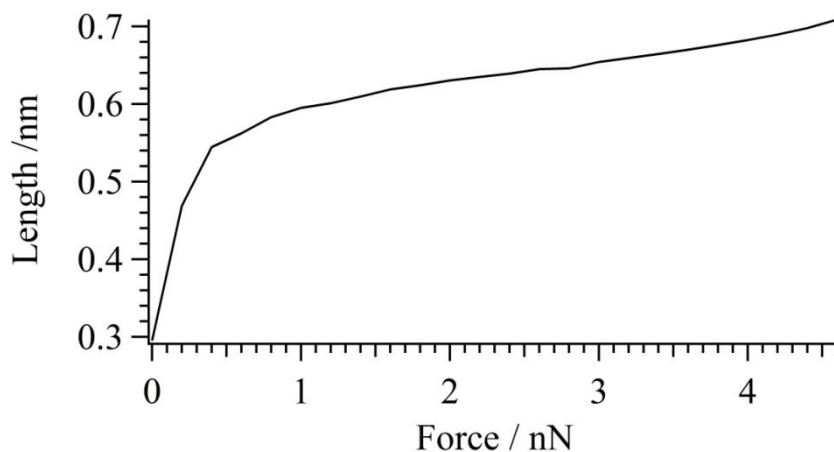


Figure S6: Length of **5** plotted versus force.

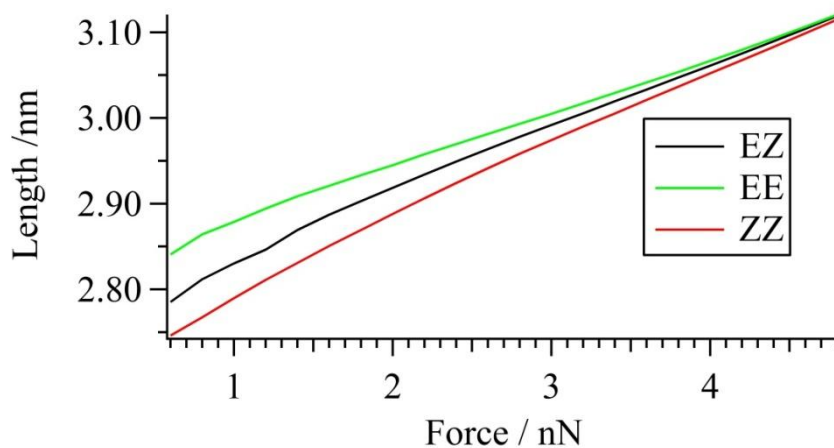


Figure S7: Length of the *E,Z*, *E,E* and *Z,Z* product isomers of **5a** versus force.

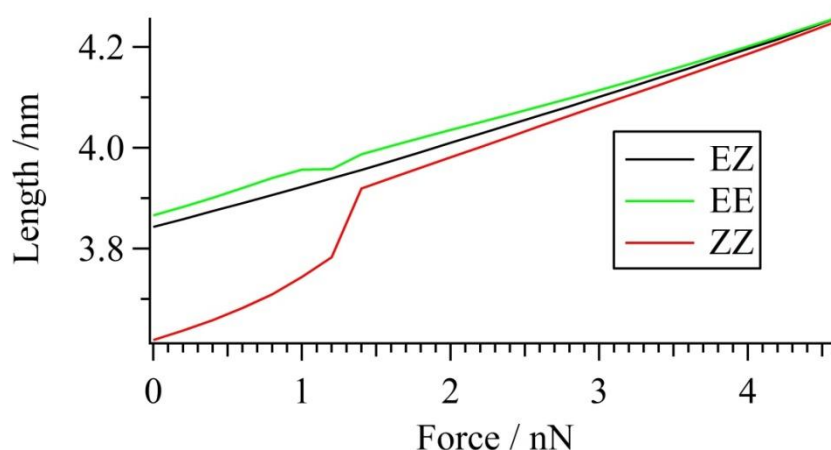
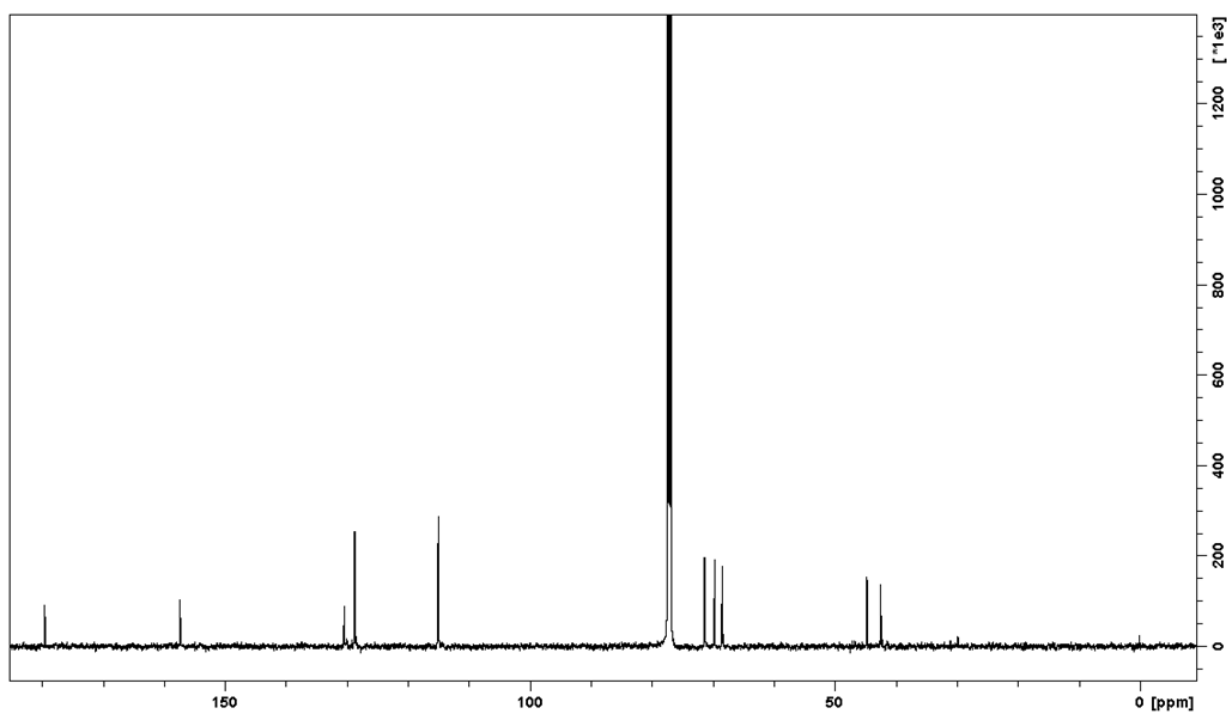
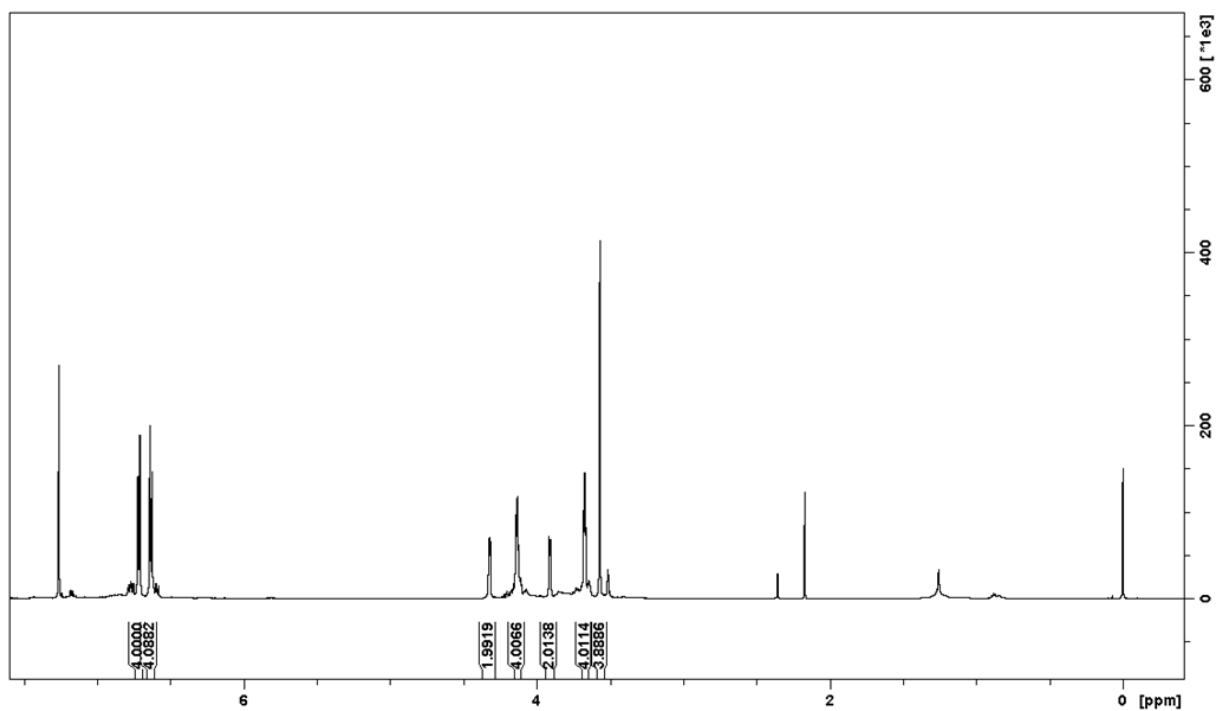
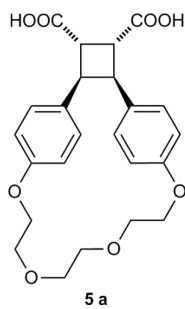


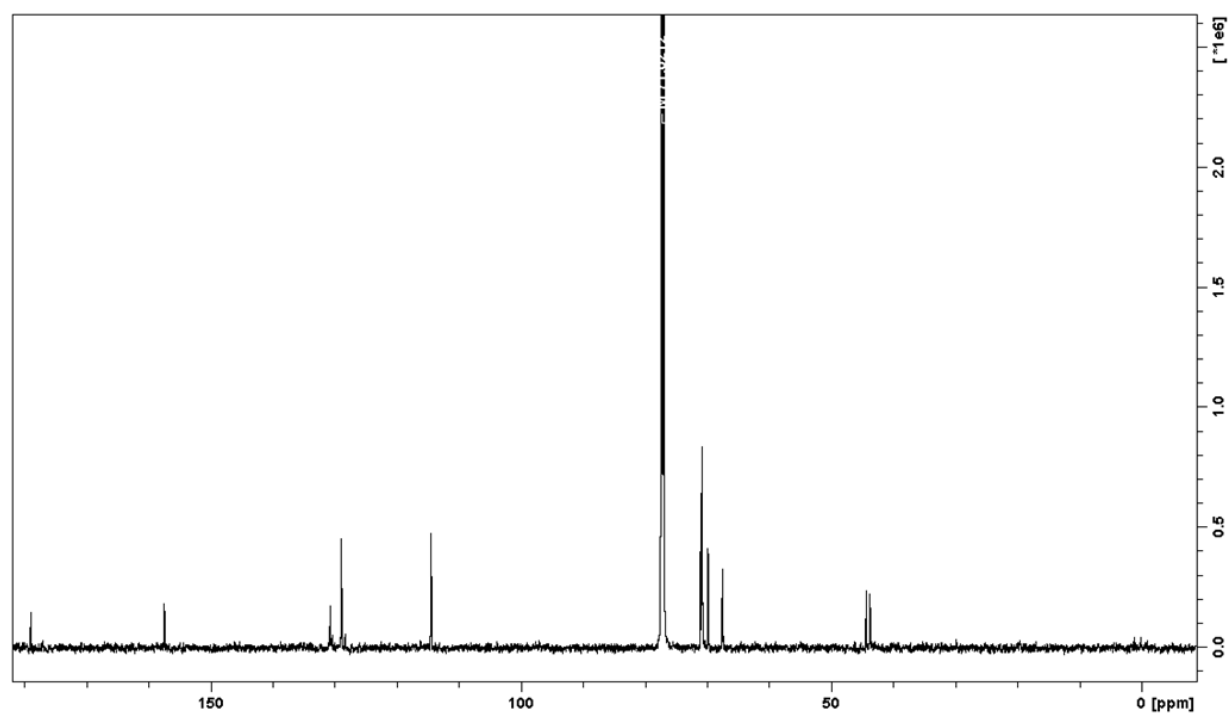
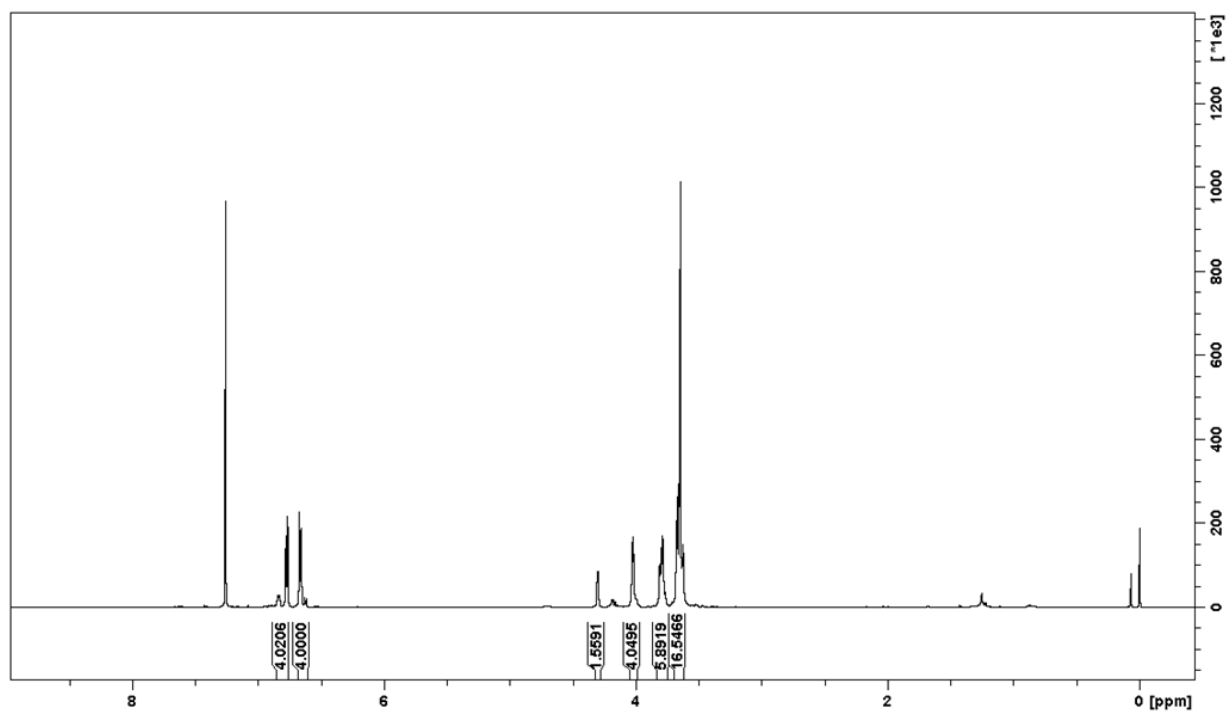
Figure S8: Length of the *E,Z*, *E,E* and *Z,Z* product isomers of **5b** versus force.

References

- 1 S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3664-3668.
- 2 S. W. Schmidt, T. Christ, C. Glockner, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Langmuir* **2010**, *26*, 15333-15338.
- 3 S. W. Schmidt, P. Filippov, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *ACS Nano* **2012**, *6*, 1314-1321.
- 4 S. W. Schmidt, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *PCCP* **2011**, *13*, 5994-5999.
- 5 S. W. Schmidt, M. F. Pill, A. Kersch, H. Clausen-Schaumann, M. K. Beyer, *Farad. Discuss.* **2014**, *170*, 357-367.
- 6 D. Schütze, K. Holz, J. Müller, M. K. Beyer, U. Lüning, B. Hartke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2556-2559.
- 7 H.-J. Butt, M. Jaschke, *Nanotechnology* **1995**, *6*, 1-7.
- 8 R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165-169.
- 9 W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133-A1138.
- 10 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- 11 A. D. Becke, *Phys. Rev.* **1988**, *38*, 3098-3100.
- 12 A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- 13 J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4190-4193.
- 14 J. Ribas-Arino, D. Marx, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5412-5487.

NMR Spectra

5 b



4 Wasserstoffbrücken-gebundene Wirt-Gast-Dimere

Im vorangegangenen Kap. 3 wurden Synthesen von Mechanophoren beschrieben, deren kovalenter Bindungsbruch im AFM untersucht wurde. Neben kovalenten Bindungsbrüchen sind auch nicht-kovalente Bindungen und die benötigten Kräfte für ihren Bruch von Interesse. Wasserstoffbrückenbindungen gehören zu den stärksten nicht-kovalenten Bindungen und werden zunehmend auch einzelmolekülkraftspektroskopisch untersucht.^[54] Häufig werden dabei Biomoleküle und die Bindungsstärke von beispielsweise Proteinfaltungen und -entfaltungen oder DNS-bindende Proteine erforscht.^[55–57] Supramolekulare Strukturen hingegen werden seltener gezielt für die Untersuchung im AFM synthetisiert. Dass dies aber dennoch möglich ist, zeigte VANCOS unter anderem anhand von 2-Ureido-4[1*H*]-pyrimidinon-Einheiten, die kovalent im AFM angebunden waren^[48,52,53] und ursprünglich von MEIJER entwickelt wurden.^[19] Das Integrieren einer Sicherheitsleine ist hier synthetisch nur schwer möglich. Da aber Wasserstoffbrückenbindungen sehr viel schwächer sind als kovalente Bindungen, kann für diese Messungen auf das Sicherheitsleinenkonzept verzichtet werden.

Im Arbeitskreis LÜNING wird seit langem Forschung an Wasserstoffbrückenbindungen betrieben.^[20,21,58] Deshalb wurden gezielt zwei Arten von Monomeren synthetisiert, die über Wasserstoffbrücken Wirt-Gast-Systeme bilden können. Als Wirt-Systeme wurden Hamilton-Rezeptoren gewählt, da diese leicht mit verschiedenen Substituenten synthetisierbar und damit zur Anbindung im AFM zugänglich sind. Außerdem wurden von DETHLEFS bereits Untersuchungen zur Stärke der Assoziation solcher Systeme durchgeführt.^[26] Die bekannten Assoziationskonstanten liegen im Bereich von 33.000-100.000 M⁻¹ und sollten damit gut untersuchbar im AFM sein. Komplementär zu den Hamilton-Rezeptoren bieten sich sowohl Isocyanur- als auch Barbitursäure-Derivate als Gast-Systeme an.^[59–61] In Anlehnung an DETHLEFS wurden hier Barbitursäure-Derivate gewählt.^[26] Die geplanten AFM-Messungen können wegen einer fehlenden Anbindemöglichkeit nicht mit 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) durchgeführt werden. Stattdessen wurden aufgrund der kurzen Synthesewege und vieler möglicher funktioneller Gruppen Benzyl- und Benzylidenbarbitursäure-Derivate synthetisiert. In diesem Kapitel werden zunächst die Synthesen beschrieben. Die Messungen der Assoziationskonstanten sind Teil des Kapitels 5.

4.1 Synthesen von Hamilton-Rezeptoren

Die von DETHLEFS synthetisierten Hamilton-Rezeptoren weisen verschiedene funktionelle Gruppen an der 5-Position der Isophthalsäure-Einheit auf. Als Acyl-Reste an den Pyridin-Einheiten wurden Pentanoyl- oder Ethylhexanoylamide gewählt.^[26] Keine der bereits bekannten funktionellen Gruppen ermöglicht eine direkte Anbindung im AFM. Deshalb wurden neue Systeme entwickelt. Da durch Ethylhexyl-Reste substituierte Verbindungen

eine verbesserte Löslichkeit im Vergleich zu nicht-verzweigten Systemen zeigen, fanden sie auch in dieser Arbeit Verwendung.

4.1.1 Synthese der Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptoren 8 und 13

Für die Anbindung im AFM werden die Oberflächen häufig mit Aziden funktionalisiert und die zu untersuchenden Moleküle werden in Form von terminalen Alkinen in einer Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC, auch „click“-Reaktion genannt) angebunden.^[61,62] Das terminale Alkin kann dabei sowohl durch eine Alkyl-Gruppe als auch durch eine Phenyl-Gruppe substituiert sein. Für die CuAAC spielen die elektronischen und sterischen Eigenschaften des Alkins kaum eine Rolle.^[63] Das Alkin kann somit direkt oder über einen Alkyl-Rest an den Hamilton-Rezeptor gebunden werden. Befindet sich das Alkin direkt in 5-Position der Isophthalsäure, so sorgt dies für eine steife Orientierung des Hamilton-Rezeptors am entstehenden Triazol. Im Gegensatz dazu kann das Alkin auch beispielsweise als Pentin-Rest über eine Ether-Gruppe integriert werden. Dies hat den Vorteil, dass der Abstand zur Oberfläche im AFM vergrößert wird.

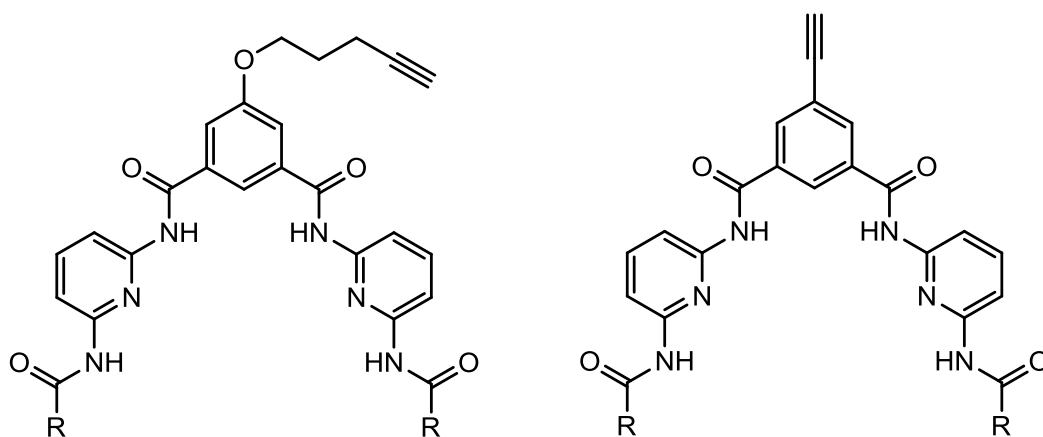


Abb. 4.1: Zwei verschieden Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptoren.

Die Synthesen zweier Alkynyl-substituierter Hamilton-Rezeptoren werden im Folgenden beschrieben.

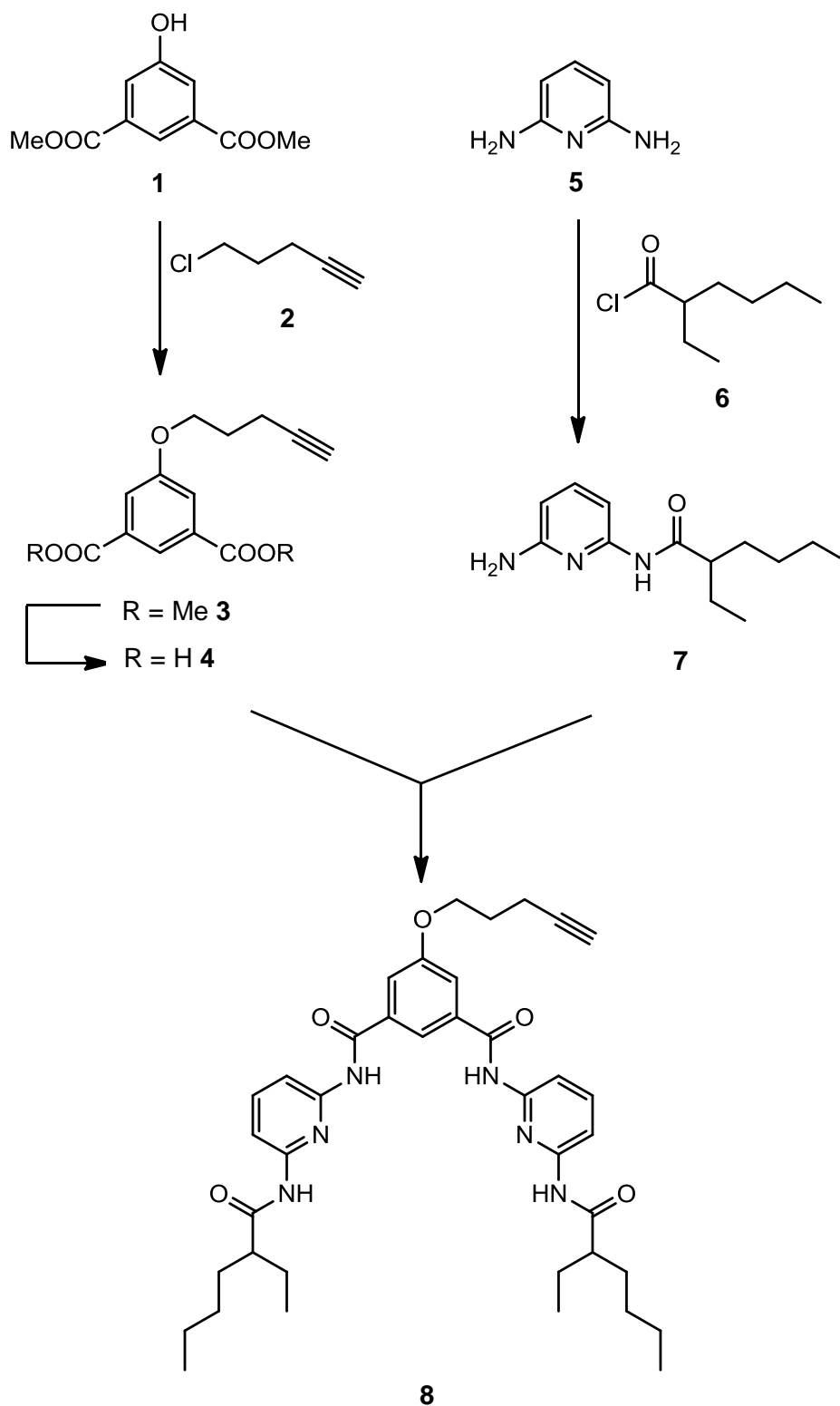


Abb. 4.2: Übersichtsschema zur Synthese des Pentinyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **8**.

Für die Synthese des Pentinyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **8** bedarf die Alkin-Gruppe des Pentinethers **3** keiner Schutzgruppe und konnte deshalb als Erstes eingeführt werden. Hierfür wurde 5-Chlorpent-1-in (**2**) in einer Williamson-Ethersynthese mit Natriumhydrid als Base an die Phenol-Gruppe des Isophthalsäurediesters **1** gebunden und Pentin **3** wurde mit

73 % Ausbeute erhalten. Eine Mitsunobu-Reaktion von Isophthalsäurediester **1** mit dem entsprechenden Pentinol **9** führte zu keiner Umsetzung. In der Literatur wird Pentinol **9** durchaus in Mitsunobu-Reaktionen eingesetzt.^[64] Da aber die Williamson-Ethersynthese erfolgreich war, wurde die Mitsunobu-Reaktion nicht weiter verfolgt.

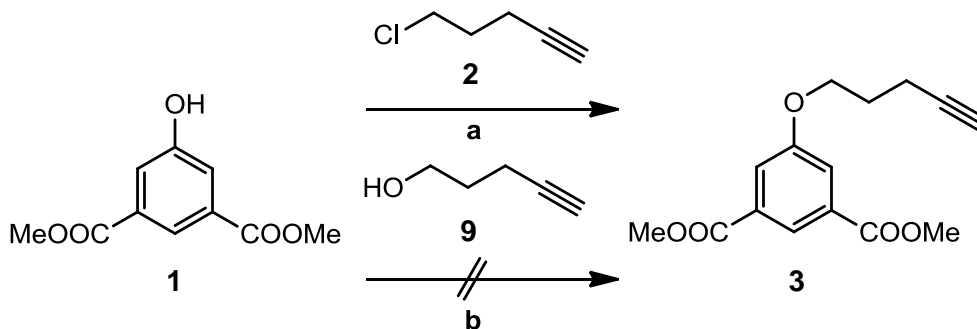


Abb. 4.3: Synthese des Diesters **3** durch Williamson-Ethersynthese (**a**) und Mitsunobu-Reaktion (**b**, nicht erfolgreich); **a**: NaH, DMF, i) 30 min, Raumtemp., ii) 16 h, 80 °C, 73 %; **b**: PPh₃, DIAD, THF, i) 30 min, 0 °C, ii) 16 h, Raumtemp.

Der Diester **3** wurde mit Hilfe von Lithiumhydroxid basisch hydrolysiert und die Dicarbonsäure **4** wurde mit guten 89 % Ausbeute erhalten.

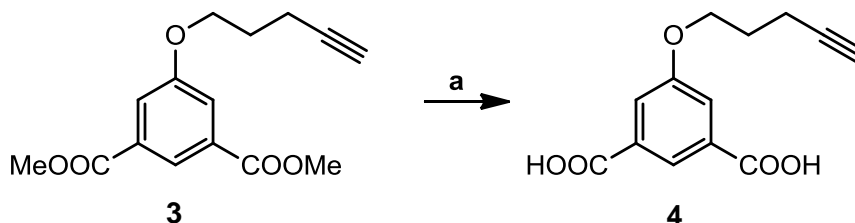


Abb. 4.4: Synthese der Dicarbonsäure **4** durch Esterhydrolyse; **a**: LiOH, THF, MeOH, H₂O, 20 h, Raumtemp., 89 %.

Die Pyridin-Einheit eines Hamilton-Rezeptors kann sowohl divergent als auch konvergent eingeführt werden. Divergent bedeutet hier, dass alle Einheiten nacheinander verknüpft werden. 2,6-Diaminopyridin (**5**) würde also zuerst in einer Amidreaktion an die Isophthalsäure gebunden und im Anschluss würde der verzweigte Ethylhexyl-Rest eingeführt werden. Der konvergente Weg hingegen baut Einheiten getrennt auf und erst am Ende werden diese miteinander verknüpft. Dieser konvergente Weg wurde hier verwendet. Dafür wurde zunächst der Ethylhexyl-Rest als Säurechlorid **6** an 2,6-Diaminopyridin (**5**) gebunden. Das daraus entstehende Amin **7** konnte in späteren Acylierungsreaktionen mit verschiedenen Isophthalsäure-Einheiten verknüpft werden. Der Vorteil gegenüber dem divergenten Weg bestand also darin, dass **7** als Baustein für weitere Hamilton-Rezeptor-Synthesen zur Verfügung stand.

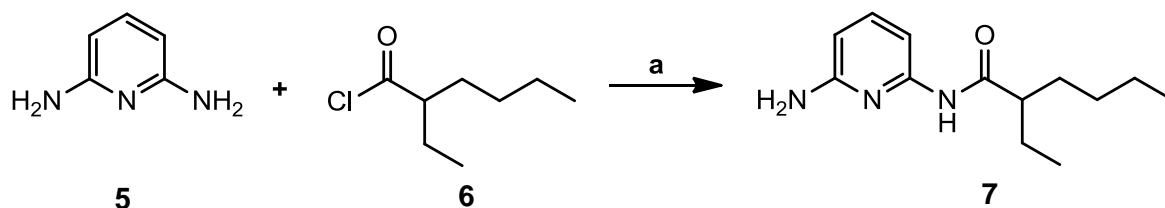


Abb. 4.5: Synthese des Aminopyridins **7** durch Amid-Bildung; **a**: Et₃N, THF, i) 4 h, 0 °C, ii) 24 h, Raumtemp., 84 %.

Die Synthese des Aminopyridins **7** war hierbei mit 84 % Ausbeute deutlich erfolgreicher als in der Literatur (54 %).^[26] Ebenso wie in der Literatur wurden 2,6-Diaminopyridin (**5**) und Säurechlorid **6** im Verhältnis 1:1 zueinander gegeben, wodurch eine doppelte Amid-Bildung nahezu vermieden werden konnte.

Mit dem Aminopyridin **7** und der Isophthalsäure **4** waren alle benötigten Bausteine für die Synthese des Pentinyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **8** vorhanden. Für die Synthese von **8** wurde zunächst die Dicarbonsäure **4** in das Carbonsäuredichlorid **4a** überführt. Hierfür wurde Thionylchlorid verwendet. Das Säuredichlorid **4a** wurde nicht isoliert, sondern direkt mit zwei Äquivalenten des Amins **7** umgesetzt.

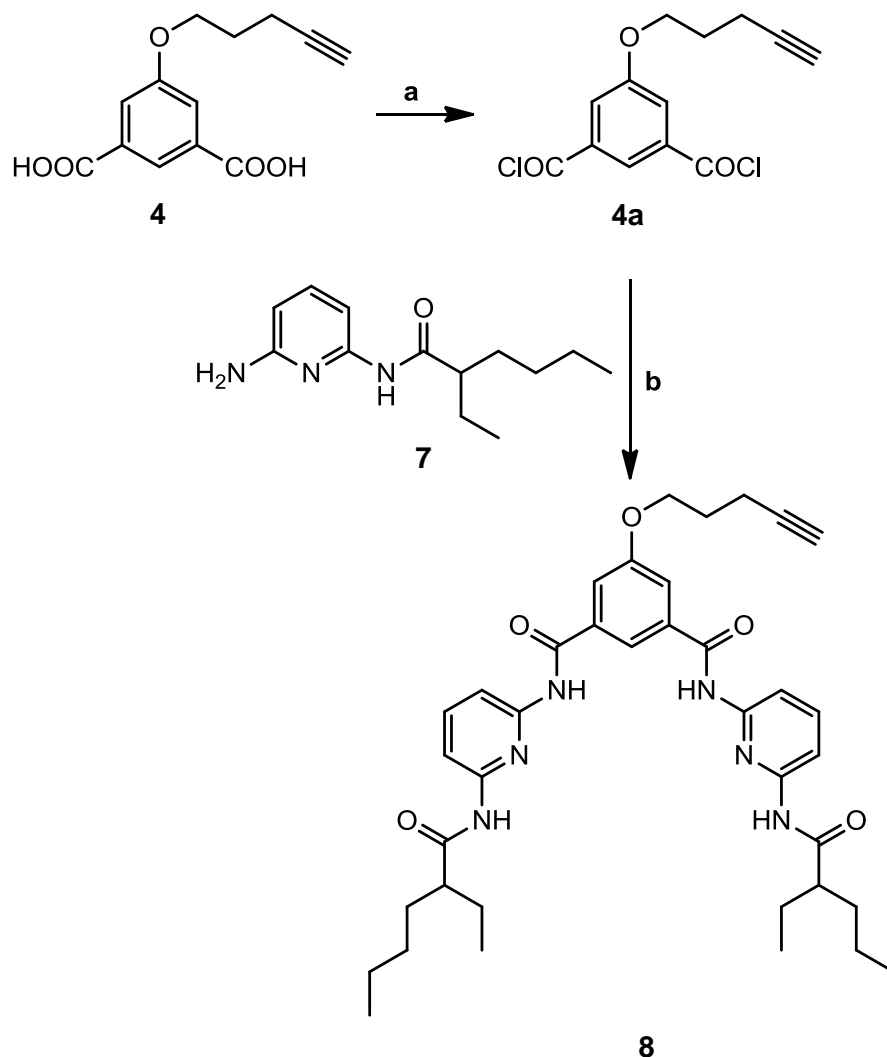


Abb. 4.6: Synthese des Pentinyl-substituierten Hamilton Rezeptors **8** durch anfängliche Überführung von **4** in das Säuredichlorid **4a** mit anschließender Amid-Bildung mit **7**; **a**: SOCl_2 , DMF, i) 1 h, Rückfl., ii) 1.5 h, Raumtemp.; **b**: Et_3N , CH_2Cl_2 , i) 0 °C, 1 h, ii) 2 d, Raumtemp., nur MS-Nachweis.

Der Pentinyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **8** konnte nicht rein isoliert werden. Allerdings konnte durch massenspektrometrische Untersuchungen gezeigt werden, dass sich der gewünschte Hamilton-Rezeptor **8** gebildet hatte. Das NMR-Spektrum zeigte jedoch auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung weiterhin Verunreinigungen, die nicht abtrennbar waren.

Parallel zum Pentinyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **8** wurde der Alkinyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **13** synthetisiert.

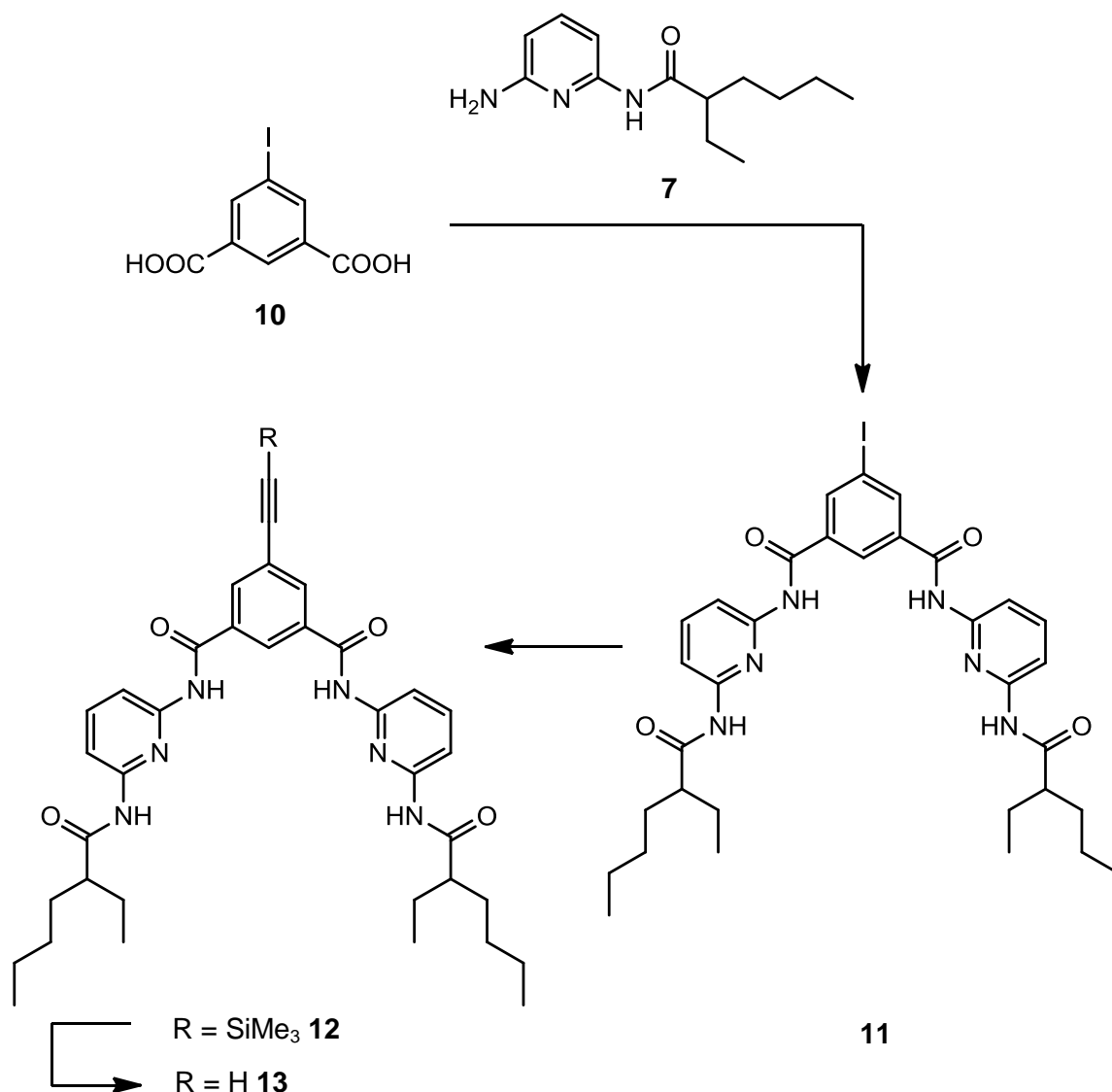


Abb. 4.7: Übersichtsschema zur Synthese des Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **13**.

Für den Aufbau des Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **13** wurde zunächst der literaturbekannte Iod-Hamilton-Rezeptor **11** synthetisiert.^[26,65] Die Synthese erfolgte analog zur Synthese des Pentinyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **8**. Als Ausgangsverbindung diente hier 5-Iodisophthalsäure (**10**), welche zuerst durch Thionylchlorid in das Carbonsäuredichlorid **10a** überführt wurde. Aufgrund seiner geringen Stabilität wurde das Säuredichlorid **10a** direkt mit der Aminopyridin-Einheit **7** umgesetzt und der Hamilton-Rezeptor **11** wurde mit guten 75 % Ausbeute erhalten. Anders als in der Vorschrift von DETHLEFS wurde hier wieder der konvergente Weg eingeschlagen, da **7** bereits zur Verfügung stand.

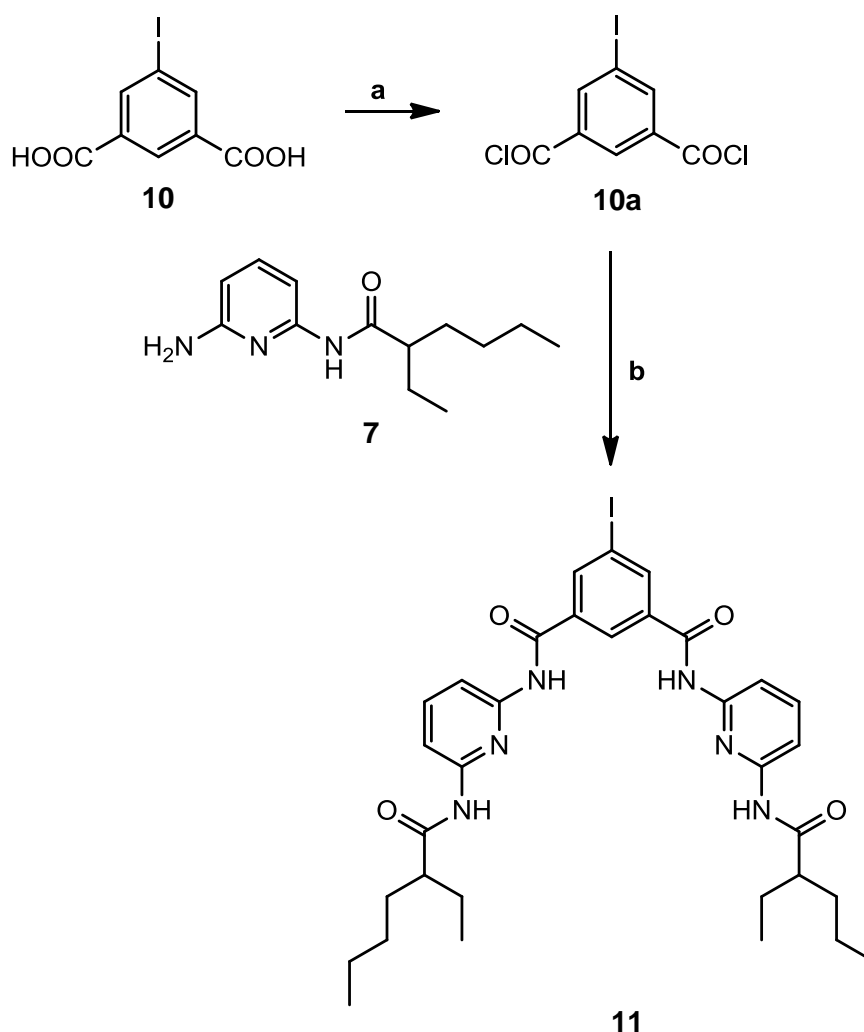


Abb. 4.8: Synthese des Iod-Hamilton-Rezeptors **11** durch anfängliche Überführung von **10** in das Säuredichlorid **10a** mit anschließender Amid-Bildung mit **7**; **a**: SOCl_2 , DMF, 1 h, Rückfl.; **b**: Et_3N , CH_2Cl_2 , i) $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, ii) 19 h, Raumtemp., 75 %.

Im nächsten Reaktionsschritt galt es nun, die Alkin-Gruppe einzuführen. Hierfür wurde zuerst in einer Sonogashira-Reaktion der Iod-Hamilton-Rezeptor **11** mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt. Der geschützte Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **12** war ausreichend Hydrolyse-stabil und konnte mit einer Ausbeute von 79 % erhalten werden.

In der Literatur werden häufig Basen wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin für die Entschützung von Trimethylsilylacetylenen verwendet.^[66,67] In dieser Arbeit wurde Tetra-butylammoniumfluorid verwendet, da Silane sehr fluorophil sind und die Entschützung selektiv verläuft.^[68] Das gewünschte Zielmolekül **13** konnte dann auch mit einer guten Ausbeute von 80 % erhalten werden.

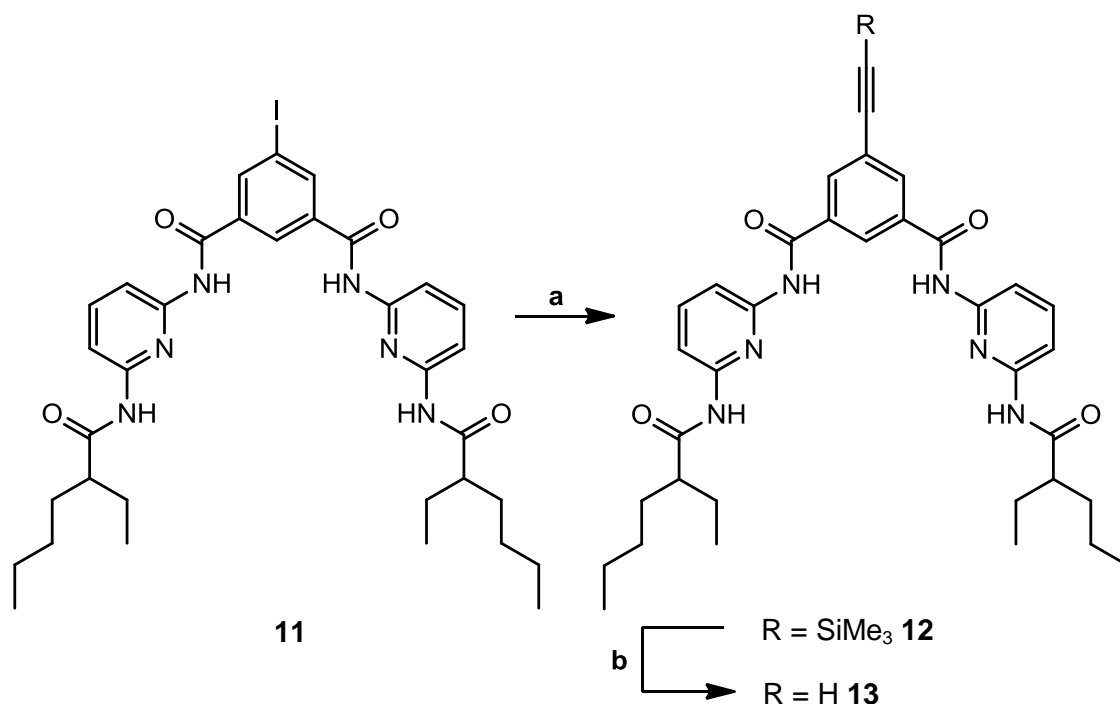


Abb. 4.9: Synthese des Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **13** in einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Entschützung; **a**: $\text{HC}\equiv\text{CSiMe}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , THF, 3 d, Raumtemp., 79 %; **b**: Bu_4NF , CHCl_3 , 17 h, Raumtemp., 80 %.

Während der Pentinyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **8** nicht rein isoliert werden konnte, wurde mit dem Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **13** erfolgreich ein Hamilton-Rezeptor mit Alkin-Funktionalisierung synthetisiert. Dieser steht nun für Oberflächen-Funktionalisierung durch CuACC zur Verfügung.

4.1.2 Synthese des Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptors 18

Für die Anbindung im AFM gibt es neben der „click“-Reaktion zwischen einer Alkin-Komponente und der Azid-funktionalisierten Oberfläche weitere Möglichkeiten.^[69,70] Aus diesem Grund sollen neben der Alkin-Gruppe aus Kap. 4.1.1 verschiedene funktionelle Gruppen bereitgestellt werden.

Die bereits vermessenen Systeme aus Kap. 3 wurden durch Amid-Bindungen mit der Oberfläche und dem Tip des AFM verknüpft. Für diese Amid-Bindungen wurden Carboxyl-Gruppen in das zu untersuchende Molekül integriert. Die Carboxyl-Gruppen wurden mit 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid (EDC) aktiviert, um anschließend einen Aktivester mit *N*-Hydrosuccinimid (NHS) zu bilden. Dieser Aktivester konnte dann durch die Amino-Gruppen des Amino-funktionalisierten PEGs ersetzt werden, sodass die Moleküle über Amid-Bindungen angebunden waren. Für eine entsprechende Anbindung eines Hamilton-Rezeptors muss dieser folglich eine Carboxyl-Gruppe tragen.

Die Synthese eines Carbonsäure-substituierten Hamilton-Rezeptors kann nicht mit Trimesinsäure als Ausgangsverbindung begonnen werden, da es synthetisch kaum möglich ist, nur zwei Carboxyl-Gruppen mit der Aminopyridin-Einheit **7** umzusetzen und dann den gewünschten Carbonsäure-substituierten Hamilton-Rezeptor aufzureinigen. Auch 5-(Methoxycarbonyl)-isophthalsäure ist kommerziell nicht erhältlich und synthetisch schwierig aufzubauen. Aber die Carboxyl-Gruppe muss nicht direkt mit der Isophthalsäure-Einheit verbunden sein, sie kann auch beispielsweise in Form eines Benzoessäuremethylesters in einer Sonogashira-Reaktion eingeführt werden. Hierfür waren bereits der Iod-Hamilton-Rezeptor **11** oder der Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **13** vorhanden. In parallel durchgeführten Synthesen zeigte sich, dass **13** nicht gut in Sonogashira-Reaktionen umgesetzt werden kann (vgl. Kap. 4.3). Deshalb wurde **11** als Iod-Komponente gewählt und ein neues Alkin **16**, welches die Carboxyl-Gruppe trägt, synthetisiert.

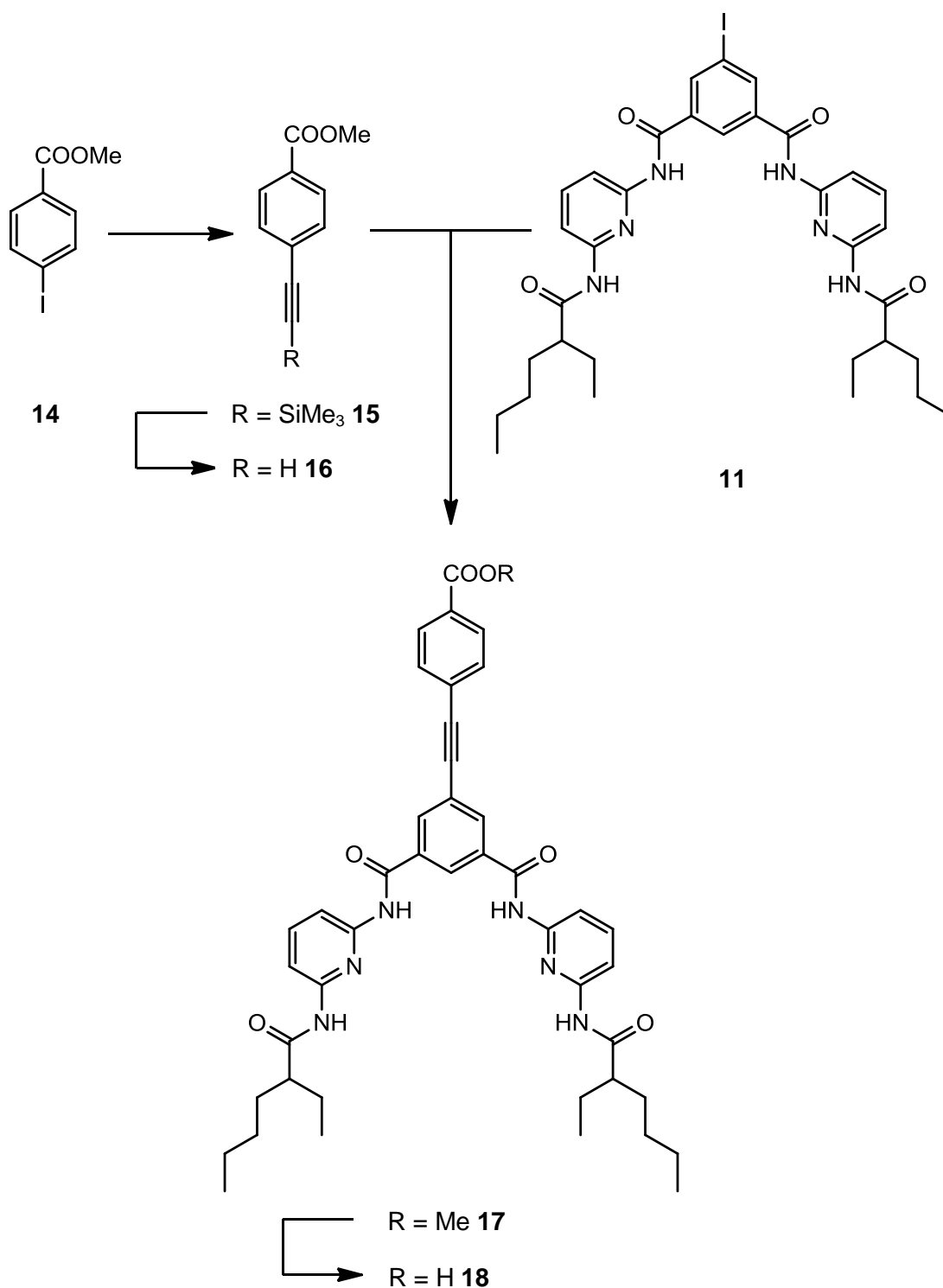


Abb. 4.10: Übersichtsschema zur Synthese des Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptors **18**.

Für die Synthese des Alkins **16** wurde von 4-Iodbenzoesäuremethylester (**14**) ausgegangen. In Anlehnung an eine von YOKOZAWA beschriebene Synthese wurde zuerst die Iod-Komponente **14** mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt.^[71] Das Lösungsmittel wurde von *N,N*-Dimethylformamid (DMF) zu Tetrahydrofuran geändert und die Reaktionszeit wurde verlängert. Die Literatur-Ausbeute von 97 % konnte mit 90 % für **15** fast erreicht werden. Für

die Entschützung des Alkins mit Tetrabutylammoniumfluorid wurde Chloroform verwendet und die Ausbeute konnte von 87 % auf 91 % gesteigert werden.

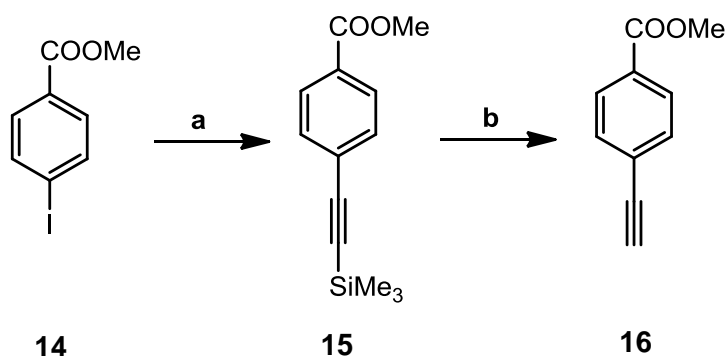


Abb. 4.11: Synthese der Alkin-Komponente **16** in einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Entschützung; **a**: $\text{HC}\equiv\text{CSiMe}_3$, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , THF, 3 d, Raumtemp., 90 %; **b**: Bu_4NF , CHCl_3 , 20 h, Raumtemp., 91 %.

Aus dem Alkin **16** und dem Iod-Hamilton-Rezeptor **11** wurde dann der Ester-tragende Hamilton-Rezeptor **17** in einer weiteren Sonogashira-Reaktion mit einer guten Ausbeute von 88 % synthetisiert. Die Hydrolyse zum Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptor **18** erfolgte auch hier mit Hilfe von Lithiumhydroxid. Dabei galt es zu beachten, dass kein Überschuss der Base eingesetzt wurde. Überschüssige Base spaltete teilweise die Amid-Gruppen im Hamilton-System. Dies war an zwei Signalsätzen der Pyridin-Protonen sowie der *NH*-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar. Durch exaktes Einhalten der äquimolaren Mengen konnte aber der labilere Ester selektiv gespalten werden, sodass Carbonsäure-tragender Hamilton-Rezeptor **18** mit einer sehr guten Ausbeute von 95 % erhalten wurde.

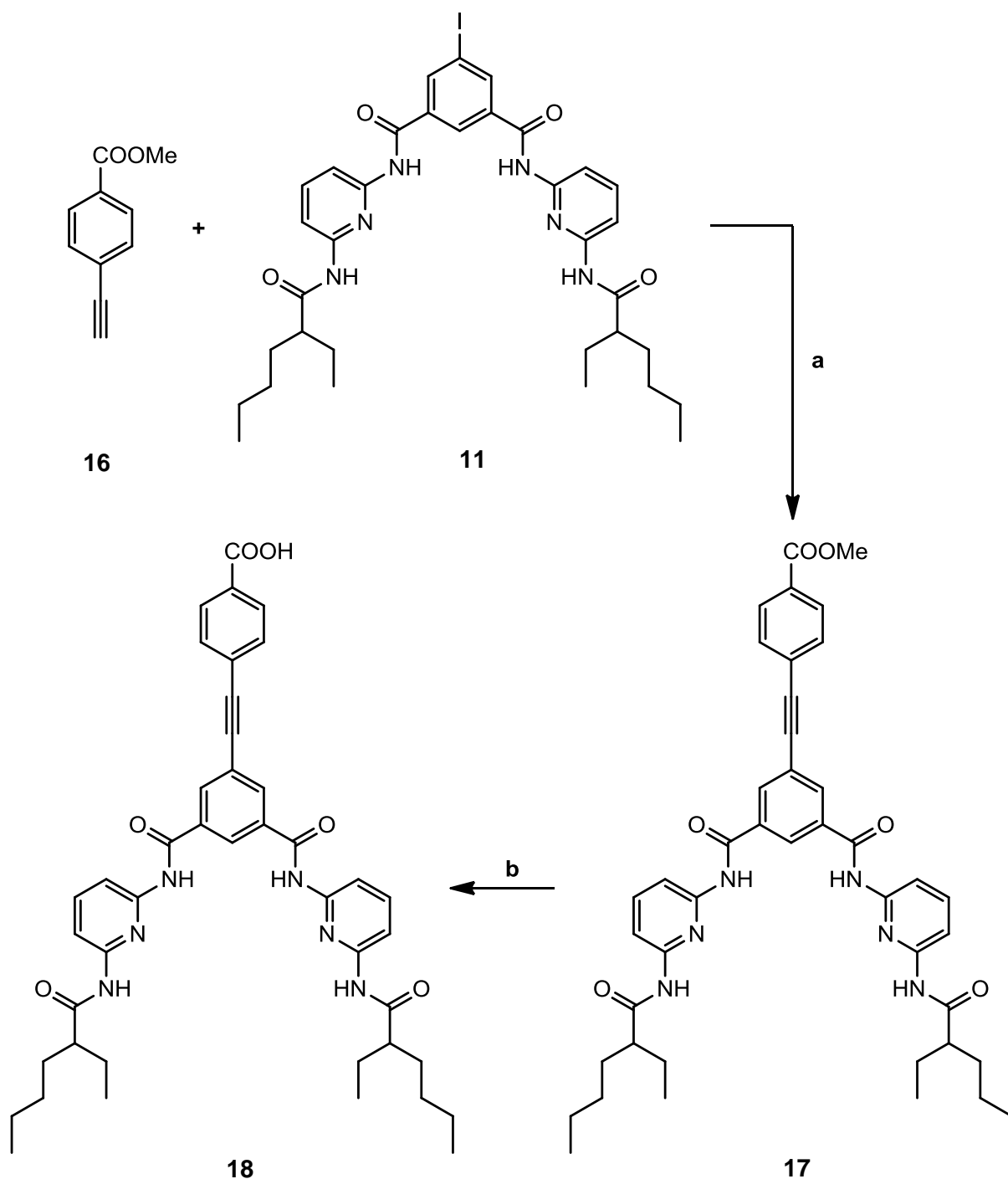


Abb. 4.12: Synthese des Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptors **18** in einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Esterhydrolyse; **a**: $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N , THF, 14 h, Raumtemp., 88 %; **b**: LiOH, THF, MeOH, H₂O, 15 h, Raumtemp., 95 %.

Aufgrund der Polarität der Carboxyl-Gruppe ist **18** nicht mehr in weniger polaren Lösungsmitteln wie Chloroform löslich. Die Löslichkeit in Dimethylsulfoxid (DMSO) ist aber weiterhin gut. Eine Anbindung im AFM ist folglich möglich, da die Funktionalisierung der Oberfläche und des Tips ebenfalls in DMSO erfolgen kann. Nur zur Bestimmung der Assoziationskonstanten im Kap. 5 musste Ester **17** an Stelle von Säure **18** verwendet werden.

4.1.3 Synthese des Amino-Hamilton-Rezeptors 21

Als Alternative zum Carbonsäure-tragenden Hamilton-Rezeptor **18** wurde Amino-Hamilton-Rezeptor **21** synthetisiert. Nitro-Hamilton-Rezeptor **20** als Vorstufe wurde bereits von DETHLEFS auf dem divergenten Weg hergestellt und charakterisiert.^[26] Hier wurde wieder der konvergente Wege gewählt. Zuerst wurde 5-Nitroisophthalsäure (**19**) in das entsprechende Disäurechlorid **19a** durch Thionylchlorid überführt. Da das Disäurechlorid **19a** in der Literatur als stabil beschrieben wird, wurde **19a** mit einer Ausbeute von 97 % isoliert und nicht wie sonst üblich (vgl. Kap. 4.1.1) nur insitu hergestellt.^[72,73] Für die Bildung des Nitro-Hamilton-Rezeptors **20** wurde **19a** dann mit dem Aminopyridin **7** umgesetzt. Die Ausbeute liegt mit 35 % deutlich niedriger als in den vorherigen Acylierungsreaktionen. Wahrscheinlich war bereits ein Teil des Disäurechlorid **19a** hydrolysiert. Eine direkte Synthese von **20** ausgehend von 5-Nitroisophthalsäure (**19**) mit Thionylchlorid ohne Isolierung des Disäurechlorids **19a** wurde nicht versucht, da bereits genug Substanz des Nitro-Hamilton-Rezeptors **20** vorhanden war. Die Reduktion der Nitro-Gruppe mit Platin(IV)-oxid und Wasserstoffgas zum gewünschten Amino-Hamilton-Rezeptor **21** wurde in Anlehnung an VÖGTLE durchgeführt^[72] und verlief mit 98 % Ausbeute auch sehr gut.

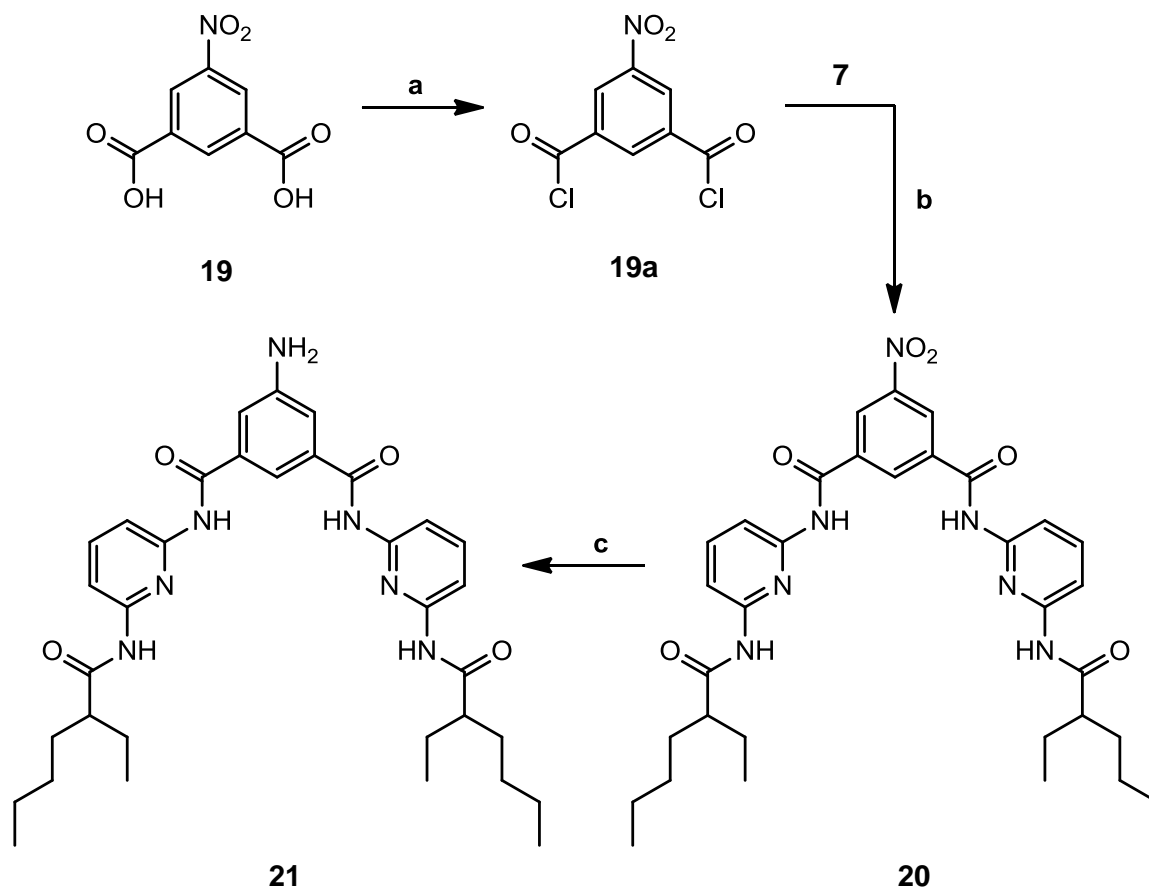


Abb. 4.13: Synthese des Amino-Hamilton-Rezeptors **21** ausgehend von 5-Nitroisophthalsäure (**19**); **a**: SOCl₂, DMF, 6 h, Rückfl., 97 %; **b**: Et₃N, CH₂Cl₂, i) 25 min, 0 °C, ii) 16 h, Raumtemp., 35 %; **c**: PtO₂, H₂, EtOH, 15 h, Raumtemp., 98 %.

4.2 Synthesen von Barbitursäure-Derivaten

Für die Komplexierung von Hamilton-Rezeptoren können sowohl Isocyanursäure- als auch Barbitursäure-Derivate verwendet werden (vgl. Kap. 4).^[59–61] Für eine bessere Vergleichbarkeit der Assoziationskonstanten mit den von DETHLEFS gemessenen Assoziationskonstanten wurden Barbitursäure-Derivate synthetisiert.^[26] Außerdem können verschiedene funktionelle Gruppen zur späteren Anbindung im AFM gut über eine Benzyliden- bzw. Benzyl-Einheit an die Barbitursäure gebunden werden.

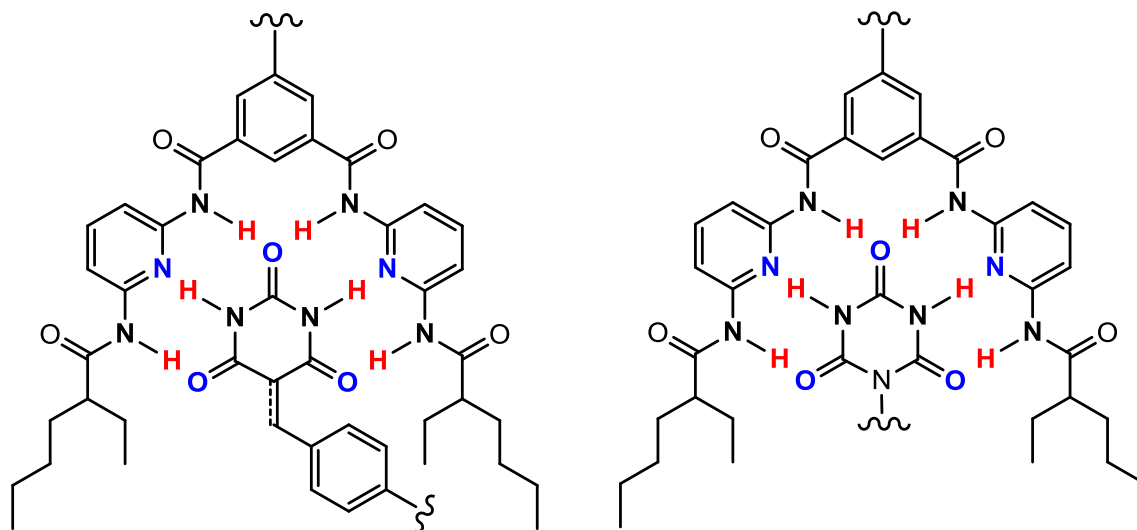


Abb. 4.14: Komplex zwischen Hamilton-Rezeptor und Barbitursäure-Derivat (links) bzw. Isocyanursäure-Derivat (rechts).

4.2.1 Synthese der Benzylidenbarbitursäure-Derivate

Die Benzyliden-Einheiten werden im Allgemeinen mit dem C-5 Atom der Barbitursäure (**22**) in einer Knoevenagel-Reaktion verknüpft.^[74–76] Hierfür wurden Benzaldehyd **23** benötigt, welche in der *para*-Position die entsprechenden funktionellen Gruppen zur Anbindung im AFM tragen. Zunächst wurden Barbitursäure (**22**) und ein funktionalisierter Benzaldehyd **23** in einer Mischung aus Wasser und Methanol erhitzt. Das entstandene Benzylidenbarbitursäure-Derivat **24** wurde dann abfiltriert und getrocknet. Die Ausbeuten variieren zwischen 73-97 % und sind damit gut bis sehr gut.^[76]

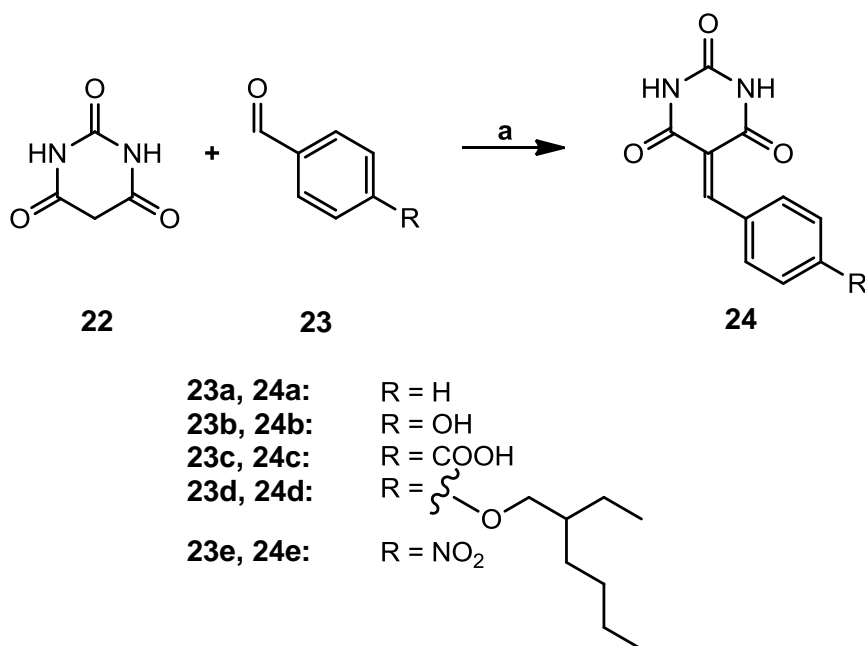


Abb. 4.15: Synthesen der Benzylidenbarbitursäure-Derivate **24** aus Barbitursäure (**22**) und einem funktionalisierten Benzaldehyd **23**; **a**: MeOH, H₂O, 2 h, Rückfl., 73-97 %.

Benzylidenbarbitursäure **24a** trägt zwar keine funktionelle Gruppe zur Anbindung im AFM, dennoch wurde Benzaldehyd (**23a**) zum testen der Reaktionsbedingungen verwendet. Für die Messung von Assoziationskonstanten mit Hamilton-Rezeptoren ist die Löslichkeit von **24a** in Chloroform zu schlecht. Um dennoch ein in Chloroform lösliches Barbitursäure-Derivat für die Messung von Assoziationskonstanten zur Verfügung zu haben, wurde die bisher unbekannte Ethylhexyl-substituierte Benzylidenbarbitursäure **24d** synthetisiert. Hierfür musste zunächst der entsprechende Ethylhexyl-substituierte Benzaldehyd **23d** in einer Williamson-Ethersynthese aus 4-Hydroxybenzaldehyd (**23b**) und 1-Brom-2-ethylhexan (**25**) gewonnen werden.

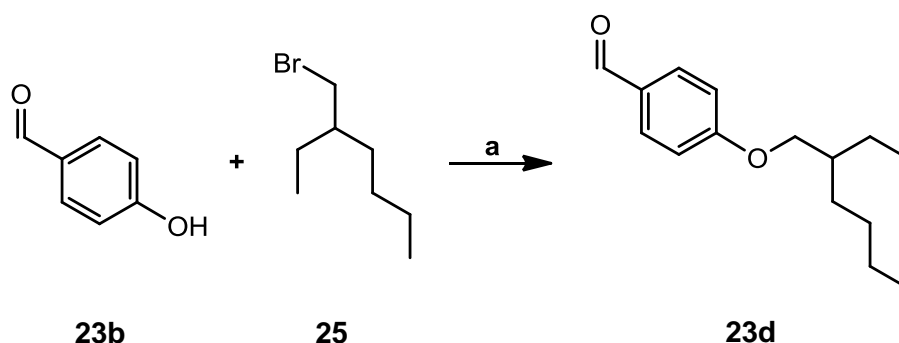


Abb. 4.16: Synthese des Ethylhexyl-substituierten Benzaldehyds **23d** in einer Williamson-Ethersynthese; **a**: DMSO, KOH, 22 h, 50 °C, 76 %.

Die Synthese war mit einer Ausbeute von 76 % deutlich erfolgreicher als von FRIMER beschrieben (27 %).^[77] In dieser Arbeit wurden Kaliumhydroxid statt Kaliumcarbonat und Dimethylsulfoxid (DMSO) statt Aceton verwendet. Ethylhexyl-substituierte Benzyliden-

barbitursäure **24d** ist wie gewünscht in Chloroform löslich und kann so für die Messung von Assoziationskonstanten verwendet werden (vgl. Kap. 5.4).

Nitrobenzylidenbarbitursäure **24e** kann nicht zur Anbindung im AFM genutzt werden. Stattdessen wird ein Amino-Derivat benötigt. 4-Aminobenzaldehyd ist allerdings weder kommerziell erhältlich noch in ausreichenden Mengen synthetisierbar, da sofort eine Imin-Bildung einsetzen würde, die eine Polymerisation begünstigt. Deshalb wurde für die Knoevenagel-Reaktion 4-Nitrobenzaldehyd (**23e**) verwendet, um die benötigte Amino-Gruppe während der anschließenden Hydrierung der Doppelbindung zu erhalten (s. Kap. 4.2.2).

4.2.2 Synthese der Benzylbarbitursäure-Derivate durch katalytische Hydrierung

Für die Reduktion von Doppelbindungen in Benzylidenbarbitursäure-Derivaten **24** sind verschiedene Methoden bekannt.^[78–80] In dieser Arbeit wurde zunächst die weit verbreitete Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle verwendet. Als Lösungsmittel wurde *N,N*-Dimethylformamid (DMF) statt Methanol oder Essigsäure genutzt,^[79,81] da alle Benzylidenbarbitursäure-Derivate **24** sehr gut in DMF löslich sind und anschließend DMF durch Umkristallisieren entfernt werden kann. Alle Benzylbarbitursäure-Derivate **26** wurden mit guten bis sehr guten Ausbeuten (73-91 %) erhalten.^[80,82]

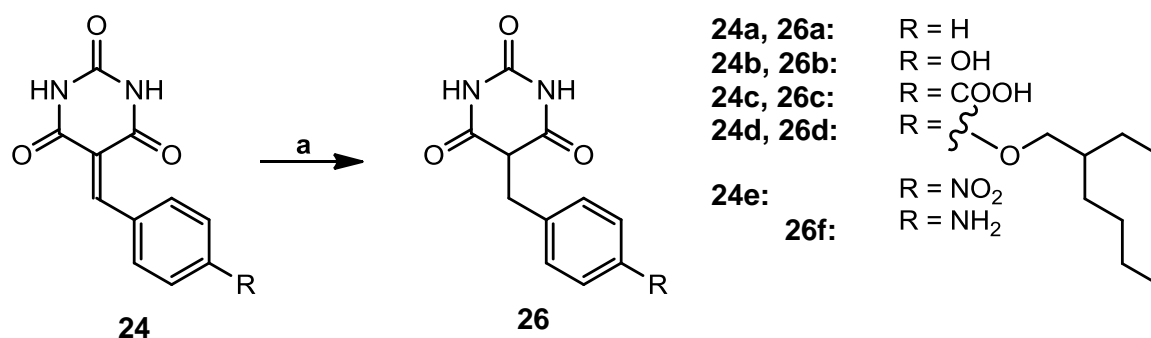


Abb. 4.17: Synthesen der Benzylbarbitursäure-Derivate **26** aus den entsprechenden Benzylidenbarbitursäure-Derivaten **24** durch katalytische Hydrierung; a) DMF, Pd/C i) H₂, 1 h, Raumtemp., ii) 4 d, Raumtemp., 73-91 %.

Während 4-Hydroxy- und Benzylbarbitursäure **26b** und **26a** bereits in der Literatur beschrieben wurden,^[83,84] sind Carbonsäure-tragende und Ethylhexyl-substituierte Benzylbarbitursäure **26c** und **26d** sowie 4-Aminobenzylbarbitursäure **26f** unbekannt. **26b**, **26c** und **26f** besitzen funktionelle Gruppen für weitere Verknüpfungen, z. B. zum Tip oder der Oberfläche des AFMs. Ethylhexyl-substituierte Benzylbarbitursäure **26d** ist genauso wie **24d** löslich in Chloroform, sodass ebenfalls Assoziationskonstanten bestimmt werden können.

4.2.3 Synthese der Benzylbarbitursäure-Derivate mit Natriumborhydrid

Die Reduktion der Doppelbindung in den Benzylidenbarbitursäure-Derivaten **24** kann alternativ zur katalytischen Hydrierung auch mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in Ethanol erfolgen.^[80,85] Im Falle der Benzylbarbitursäure-Derivate **26b** und **26c** zeigten die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren andere, unerwartete Signale. Im ^1H -NMR-Spektrum waren die NH -Protonen stark Hochfeld-verschoben (von 11.2 ppm zu 8.9 ppm) und die CH_2 -Gruppe zeigte ein Singulett statt eines Dupletts (s. Abb. 4.18).

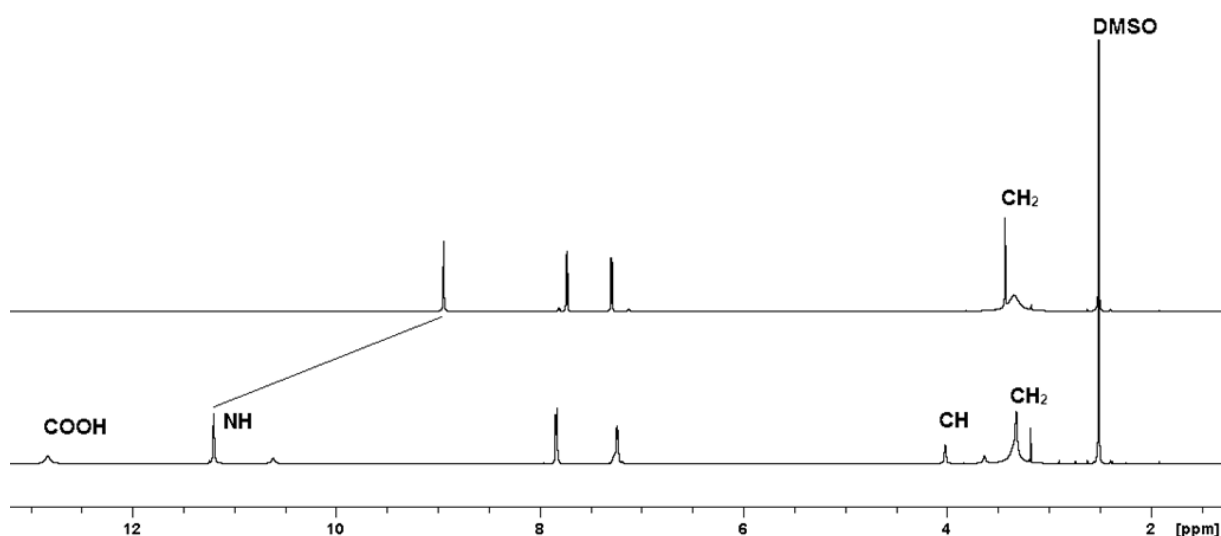


Abb. 4.18: ^1H -NMR-Spektrum der Carbonsäure-tragenden Benzylbarbitursäure **26c** (unten) und der reduzierten unbekannten Form (oben).

Außerdem zeigte das ^{13}C -NMR-Spektrum einen starken Tieffeldshift für das C-5 Atom (von 49.1 ppm zu 83.6 ppm), welches nun als quartärer Kohlenstoff und nicht als tertiäre CH -Gruppe vorlag (s. Abb. 4.19).

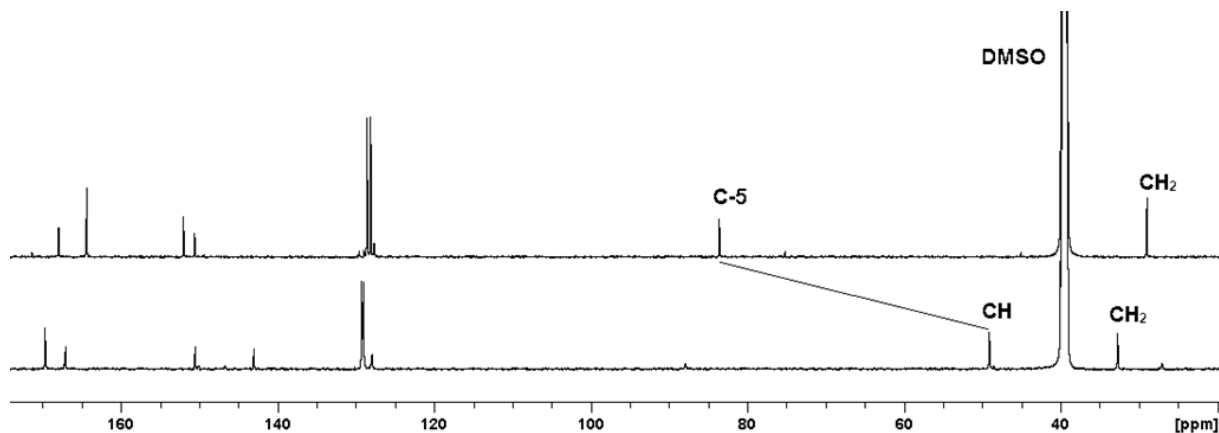


Abb. 4.19: ^{13}C -NMR-Spektrum der Carbonsäure-tragenden Benzylbarbitursäure **26c** (unten) und der reduzierten unbekannten Form (oben).

Durch massenspektrometrische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Doppelbindung stattgefunden hat. Die Kombination der NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Ergebnisse ließ eine tautomere Form der Benzylbarbitursäure-Derivate vermuten. Die Protonen bei 8.9 ppm wären dann *OH*-Protonen.

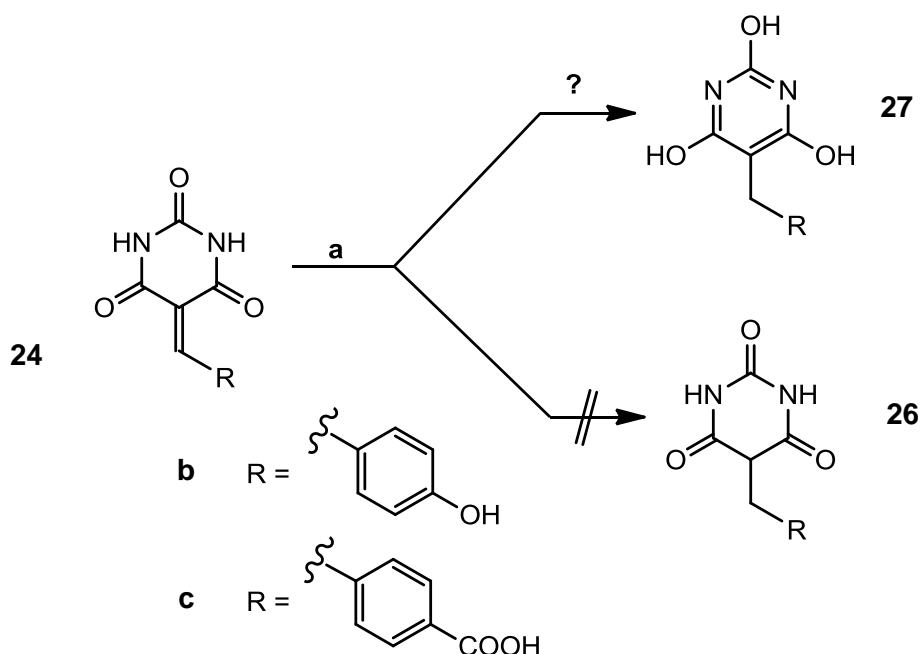


Abb. 4.20: Reduktion der Benzylidenbarbitursäure-Derivate **24** mit Natriumborhydrid; **a**: NaBH_4 , EtOH, 2 h, 0 °C.

Denkbar sind verschiedene Tautomere, die NMR-Spektren zeigten jedoch nur ein Signal für die *OH*-Protonen und nur ein Signal für die C-2- und C-4-Atome. Deshalb konnte eine Symmetrie-Achse im Heterocyclus angenommen werden. Bei einem zweifachen oder einfachen Tautomer wäre die Symmetrie nicht gegeben.

Das Tautomer **27** und das Benzylbarbitursäure-Derivat **26** unterscheiden sich in der Lage und der Art der Protonen. So erwartet man für **27** *OH*-Protonen und für **26** *NH*-Protonen. Welche Protonen es sind sollte durch ein ^{15}N - ^1H -HSQC-Experiment aufklärbar sein. HSQC steht für *Hetero Single Quantum Coherence*. In diesem Experiment wird die Kopplung zwischen Stickstoffatomen und direkt gebundenen Wasserstoffatomen sichtbar. Für die Carbonsäure-tragende Benzylbarbitursäure **26c** erwartet man ein entsprechendes Signal, für das Carbonsäure-tragende Trihydroxyd **27c** hingegen nicht. Für beide Verbindungen wurde ein ^{15}N - ^1H -HSQC-Spektrum aufgenommen. Carbonsäure-tragende Benzylbarbitursäure **26c** zeigte das erwartete Kopplungssignal, das Tautomer zeigte allerdings ebenfalls das Kopplungssignal (s. Abb. 4.21). Ihm kann also nicht Struktur **27c** zugeordnet werden.

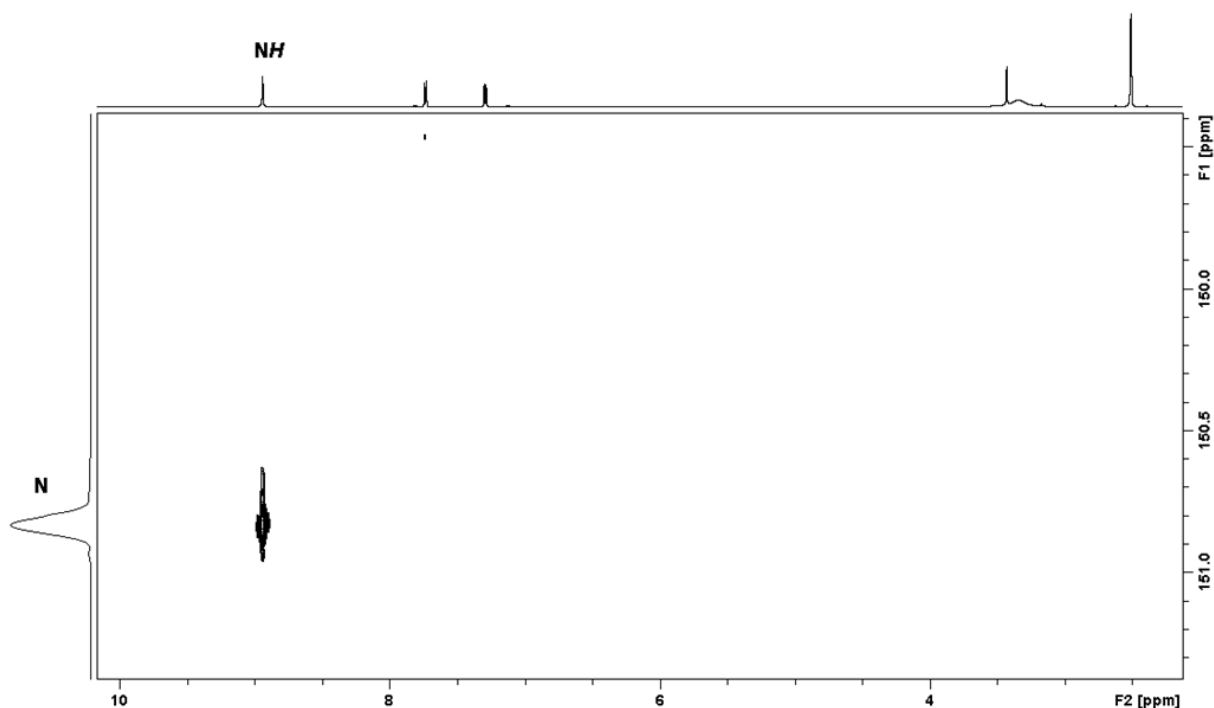


Abb. 4.21: ^{15}N - ^1H -HSQC-Spektrum des Tautomers mit deutlichem N-H-Kopplungssignal.

In der Literatur gibt es Beispiele für eine Mono-Enol-Form der Barbitursäure-Derivate.^[86–88] Dort wird allerdings entweder von Barbitursäure (**22**) oder Derivaten im Festkörper berichtet. JOVANOVIĆ hingegen untersuchte ebenfalls Benzylbarbitursäure-Derivate.^[89] Er konnte zeigen, dass 4-Nitrobenzylbarbitursäure **26e** in DMSO in geringen Mengen in der Enol-Form vorliegt. Durch die Zugabe von deuterierter Natronlauge wurde sogar komplett das entsprechende Natrium-Enolat **28e** erhalten. Dies ist möglich, weil das C-5 Proton ausreichend acidisch ist. Die Acidität konnte auch über einen H/D-Austausch in ^1H -NMR-Spektrum gezeigt werden.^[89]

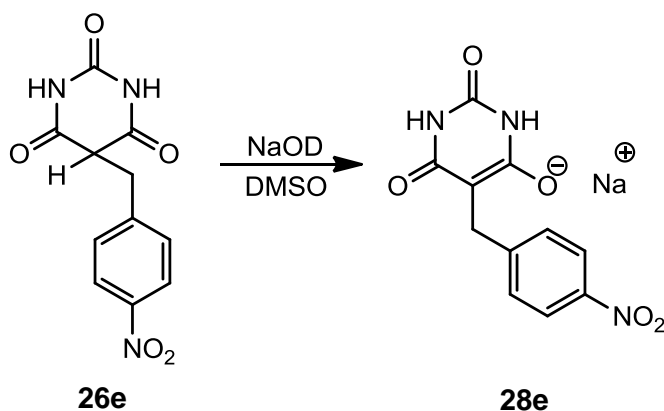


Abb. 4.22: 4-Nitrobenzylbarbitursäure **26e** kann basisch in das Natrium-Enolat **28e** überführt werden.^[89]

Die Enolat-Form ist symmetrisch und enthält NH-Protonen. Das OH-Proton der Enol-Gruppe wurde von der Base abgespalten und ist dadurch NMR-spektroskopisch nicht sichtbar.

Die Reduktion der Benzylidenbarbitursäure-Derivate **24** mit Natriumborhydrid wurde wässrig aufgearbeitet, wodurch eine basische Lösung vorlag. Im basischen Milieu sind die Barbitursäure-Einheiten deprotoniert und liegen als Enolate vor. Zur weiteren Untersuchung der Reduktionsbedingungen wurden testweise Benzylidenbarbitursäure **24a** und Ethylhexyl-substituierte Benzylidenbarbitursäure **24d** mit Natriumborhydrid reduziert. Allerdings wurden nach der Aufarbeitung die Benzylbarbitursäure-Derivate **26a** und **26d** erhalten. Da zum Ausfällen der Verbindungen Salzsäure verwendet wurde, lagen die zunächst deprotonierten Barbitursäuren wieder als protonierte Barbitursäure-Derivate **26a** und **26d** vor. Wenn dies auch für die anderen Benzylbarbitursäure-Derivate gilt, lassen sich die unterschiedlichen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren nicht erklären, da die Spektren weiterhin auf die Enolat-Formen **28a** und **28c** schließen lassen.

Die Beobachtungen lassen sich verstehen, wenn man annimmt, dass **28b** und **28c** als Natrium-Salze ausgefallen sind. Die Elementaranalyse zeigt 4-Hydroxybenzylbarbitursäure als Natrium-Salz **28b**. Im Falle der Phenol- und Carbonsäure-substituierten Produkte können im Basischen sowohl die Barbitursäure-Einheit als auch die weitere acide Funktion deprotoniert sein. Beim Ansäuern wird wohl das Löslichkeitsprodukt überschritten, bevor alle Enolat-, Phenolat- und Carboxylat-Gruppen protoniert sind.

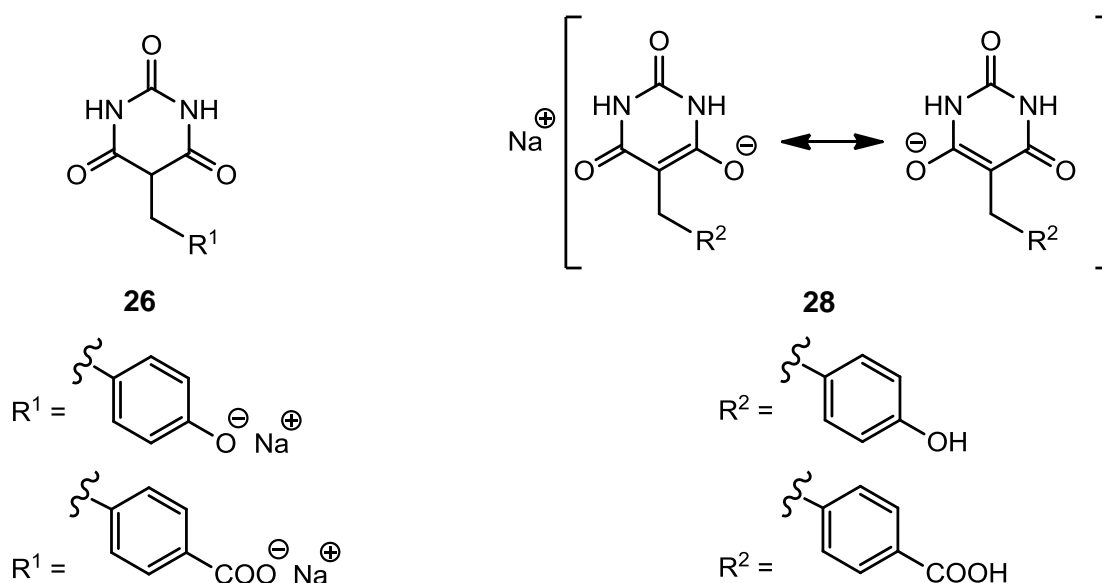


Abb. 4.23: Monodeprotonierte Benzylbarbitursäure-Derivate **26** und die entsprechende Natrium-Enolat-Form **28**.

Dieser Annahme entsprechend sollten alle Benzylbarbitursäure-Derivate **26** in DMSO durch eine Base, z. B. Triethylamin, in ihre jeweilige Enolat-Form **28** überführbar sein.

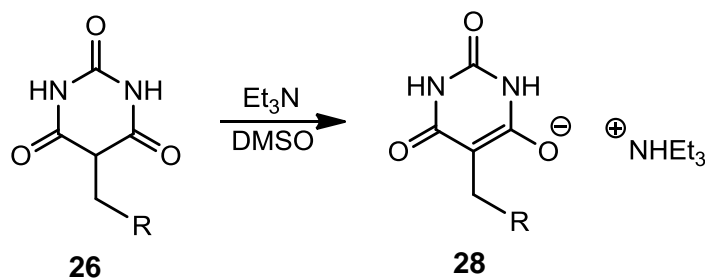


Abb. 4.24: Alle synthetisierten Benzylbarbitursäure-Derivate **26** lassen sich in DMSO mit Triethylamin in ihr jeweiliges Enolat **28** überführen.

Für jedes Benzylbarbitursäure-Derivat **26** wurde ein entsprechendes Experiment mit ca. 1.5 Äquivalenten Triethylamin in DMSO durchgeführt und sowohl ^1H -NMR- als auch ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Tatsächlich zeigte jedes Spektrum die Enolat-Form **28**. Die charakteristischen Signale werden in der folgenden Tabelle 4.1 zusammen gefasst.

Tab. 4.1: Charakteristische ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale für die Benzylbarbitursäure-Derivate **26** und ihre jeweiligen Enolat-Formen **28**.

	$\delta^{13}\text{C}$ NMR [ppm]		Multiplizität CH_2 (^1H NMR)		δNH [ppm]	
	26	28	26	28	26	28
a	49.3 (CH) 33.3 (CH_2)	84.1 (C-5) 28.9 (CH_2)	d (3.25 ppm)	s (3.35 ppm)	11.15	8.81
b	49.7 (CH) 33.8 (CH_2)	85.3 (C-5) 28.2 (CH_2)	d (3.14 ppm)	s (3.24 ppm)	11.11	8.79
c	49.1 (CH) 32.7 (CH_2)	83.6 (C-5) 29.1 (CH_2)	d (3.31 ppm)	s (3.42 ppm)	11.19	8.92
d	49.6 (CH) 32.8 (CH_2)	84.6 (C-5) 27.9 (CH_2)	d (3.18 ppm)	s (3.27 ppm)	11.14	8.78
f	49.8 (CH) 33.8 (CH_2)	84.9 (C-5) 27.8 (CH_2)	d (3.08 ppm)	s (3.18 ppm)	11.08	8.75

Auch in DMSO lässt sich Enolat **28** wieder zur Barbitursäure **26** protonieren. Hierfür wurde beispielhaft Benzylbarbitursäure **26a** in DMSO gelöst und ein Äquivalent Triethylamin wurde hinzugefügt, wodurch sich das Enolat **28a** bildete. Anschließend wurden 1.3 Äquivalente Difluoressigsäure zur Neutralisation hinzugegeben. Sowohl das ^1H -NMR-Spektrum als auch das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigten dann Signale für die Benzylbarbitursäure **26a** (s. Abb. 4.25 und Abb. 4.26). Doch die Signale für die Protonen bzw. Kohlenstoffatome von Benzylbarbitursäure **26a** sind in den Spektren leicht verschoben. Hier könnten Salzeffekte des protonierten Triethylamins und der deprotonierten Difluoressigsäure eine Rolle spielen. Zusätzlich wird eine Spezies beobachtet, die vielleicht die am Sauerstoff-Atom protonierte Enol-Form sein könnte.

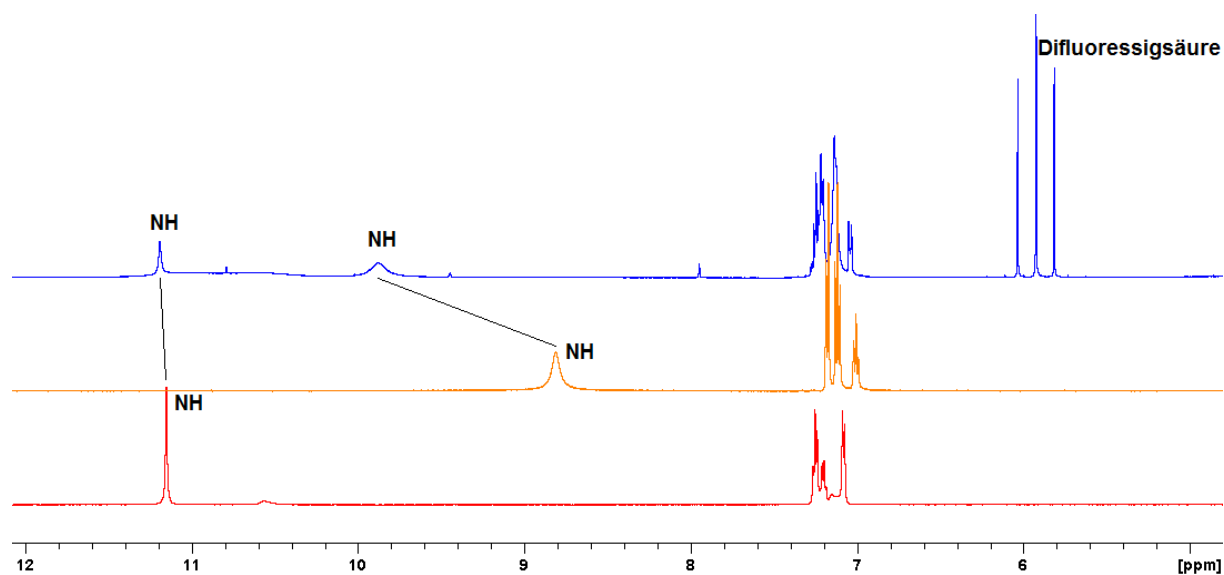


Abb. 4.25: Ausschnitt aus den ^1H -NMR-Spektren von Benzylbarbitursäure **26a** (rot), mit Triethylamin (orange) und mit Triethylamin und Difluoressigsäure (blau).

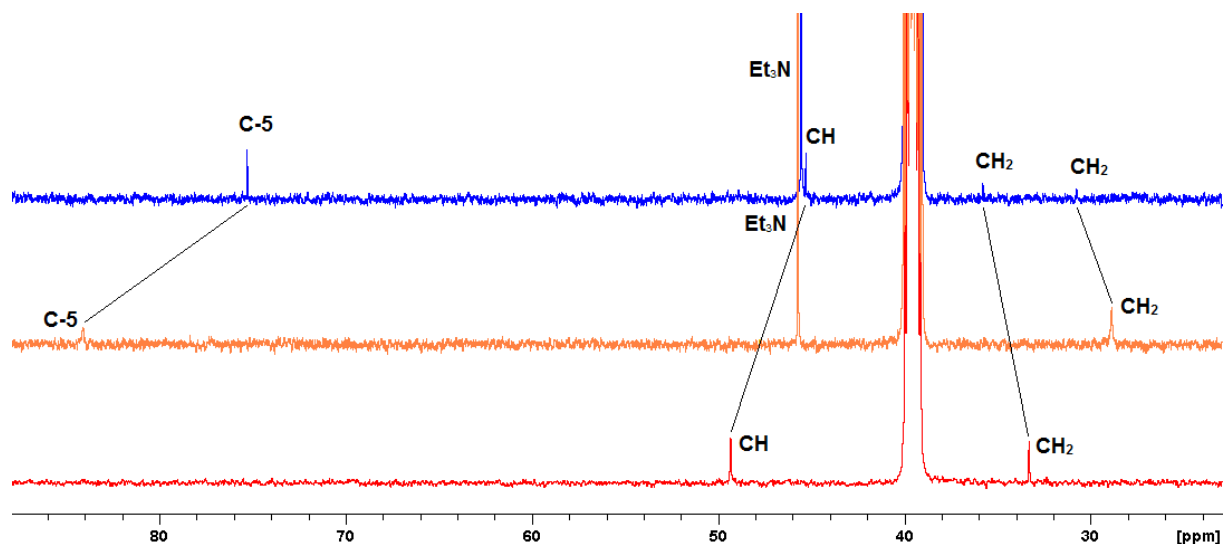


Abb. 4.26: Ausschnitt aus den ^{13}C -NMR-Spektren von Benzylbarbitursäure-Derivat **26a** (rot), mit Triethylamin (orange) und mit Triethylamin und Difluoressigsäure (blau).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Reduktion der Doppelbindung in den Benzylidenbarbitursäure-Derivaten **24** zu den Benzylbarbitursäure-Derivaten **26** mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoffgas gut durchführbar ist. Bei der Reduktion mit Natriumborhydrid können ungewünschte Enolate **28** anfallen. Aus demselben Grund sollten Benzylbarbitursäure-Derivate **26** nicht mit Basen in Berührung kommen.

Für die Anbindung im AFM konnten je drei verschiedene Benzylidenbarbitursäure- und Benzylbarbitursäure-Derivate bereit gestellt werden. Außerdem wurden Ethylhexyl-tragende Benzylidenbarbitursäure- und Benzylbarbitursäure-Derivate synthetisiert, welche in Chloroform löslich sind und damit für die Bestimmung von Assoziationskonstanten zur Verfügung stehen.

4.3 Synthese eines Hamilton-Rezeptor-Dimers

Sowohl Hamilton-Rezeptoren als auch Barbitursäure-Derivate konnten unterschiedlich funktionalisiert hergestellt werden (vgl. Kap. 4.1 und Kap. 4.2) und stehen damit für AFM-Messungen zur Verfügung. Für die Untersuchung eines [1:1]-Komplexes müssen Oberfläche und Tip dann entsprechend verschieden funktionalisiert werden. Alternativ, und in der Präparation einfacher, können aber auch Oberfläche und Tip gleich funktionalisiert werden. Sind beispielsweise beide mit Barbitursäure-Derivaten funktionalisiert, so muss die Lösung mit einem Hamilton-Rezeptor-Dimer gesättigt sein. Denn dann können sich [2:1]-Komplexe bilden (vgl. Abb. 4.27).

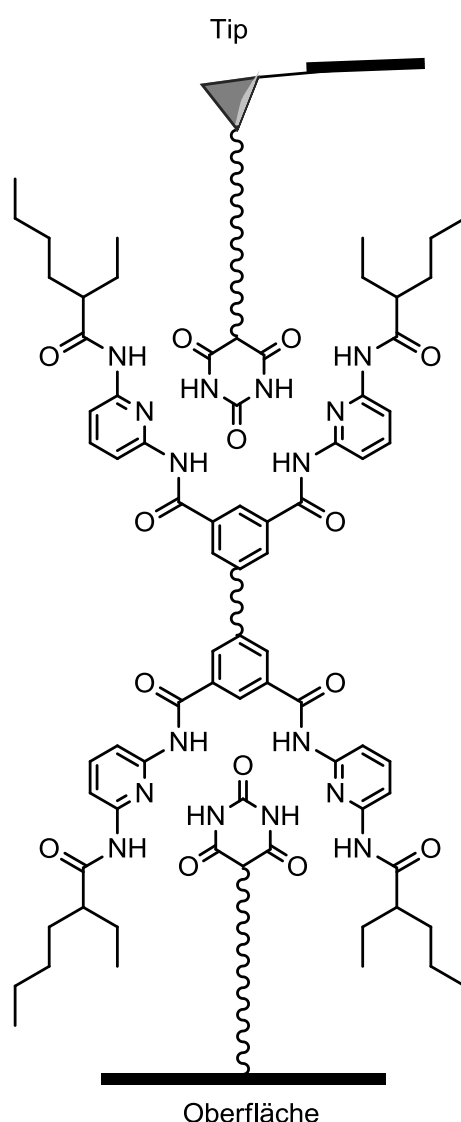


Abb. 4.27: Mögliche Anbindung von Barbitursäure-Derivaten an die Oberfläche und den Tip des AFMs zur Messung von [2:1]-Komplexen. Die Messungen müssen dafür in einer mit Hamilton-Rezeptor-Dimer gesättigten Lösung stattfinden.

In der Arbeitsgruppe LÜNING wurden bereits Hamilton-Rezeptor-Dimere synthetisiert.^[90,91] Diese waren aber entweder als Nebenprodukt entstanden oder die Hamilton-Rezeptoren waren über Ester verbunden, wodurch eine größere, nicht gewünschte Verdrillung entstehen kann. Steife Hamilton-Rezeptor-Dimere wurden bereits von HIRSCH untersucht.^[92] Diese tragen allerdings als Acyl-Rest eine *tert*-Butyl-Gruppe und wären damit nur schwer vergleichbar mit den in dieser Arbeit verwendeten Hamilton-Rezeptoren, die Ethylhexyl-Gruppen als Acyl-Rest tragen. Das Konzept der Alkin-verbrückten Hamilton-Rezeptor-Dimere wurde daher auf eigene Systeme übertragen.

Aus dem Iod-Hamilton-Rezeptor **11** und dem Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **13** (s. Kap. 4.1.1) können drei verschiedene Dimere gebildet werden: Das Ullmann-Produkt **29** aus zwei Iod-Hamilton-Rezeptoren **11**, das Sonogashira-Produkt **30** aus der Kombination von **11** und **13** und das Glaser-Produkt **31** aus zwei Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptoren **13**.

Für die Ullmann-Reaktion wurden Kupfer(I)-iodid, Kaliumphosphat und Ethylendiamin analog zu einer Patent-Vorschrift verwendet.^[93] Das Dimer **29** konnte nicht isoliert werden, stattdessen wurde der Iod-Hamilton-Rezeptor **11** zurück erhalten.

Parallel dazu wurden die beiden Hamilton-Rezeptoren **11** und **13** nach den üblichen Sonogashira-Reaktionsbedingungen miteinander zur Reaktion gebracht. Aus der Reaktionslösung heraus konnten im MALDI sowohl das Edukt **11** als auch das Hamilton-Rezeptor-Dimer **30** beobachtet werden. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte allerdings nur das Edukt **11** gewonnen werden. Parallel wurde die Sonogashira-Reaktion auch mit Acetylen-Gas und dem Iod-Hamilton-Rezeptor **11** durchgeführt. Hier konnte kein Umsatz verzeichnet werden. Das Acetylen-Gas wurde nicht weiter gereinigt, so dass Verunreinigungen möglicherweise als Katalysator-Gift gewirkt haben können.

Außerdem wurde eine Glaser-Kupplung analog zu einer Vorschrift von LIANG mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin und Methanol durchgeführt.^[94] Im MALDI-Spektrum konnte erneut sowohl das Produkt **31** als auch das Edukt **13** detektiert werden. Allerdings war es nicht möglich, die beiden Komponenten säulenchromatographisch voneinander zu trennen.

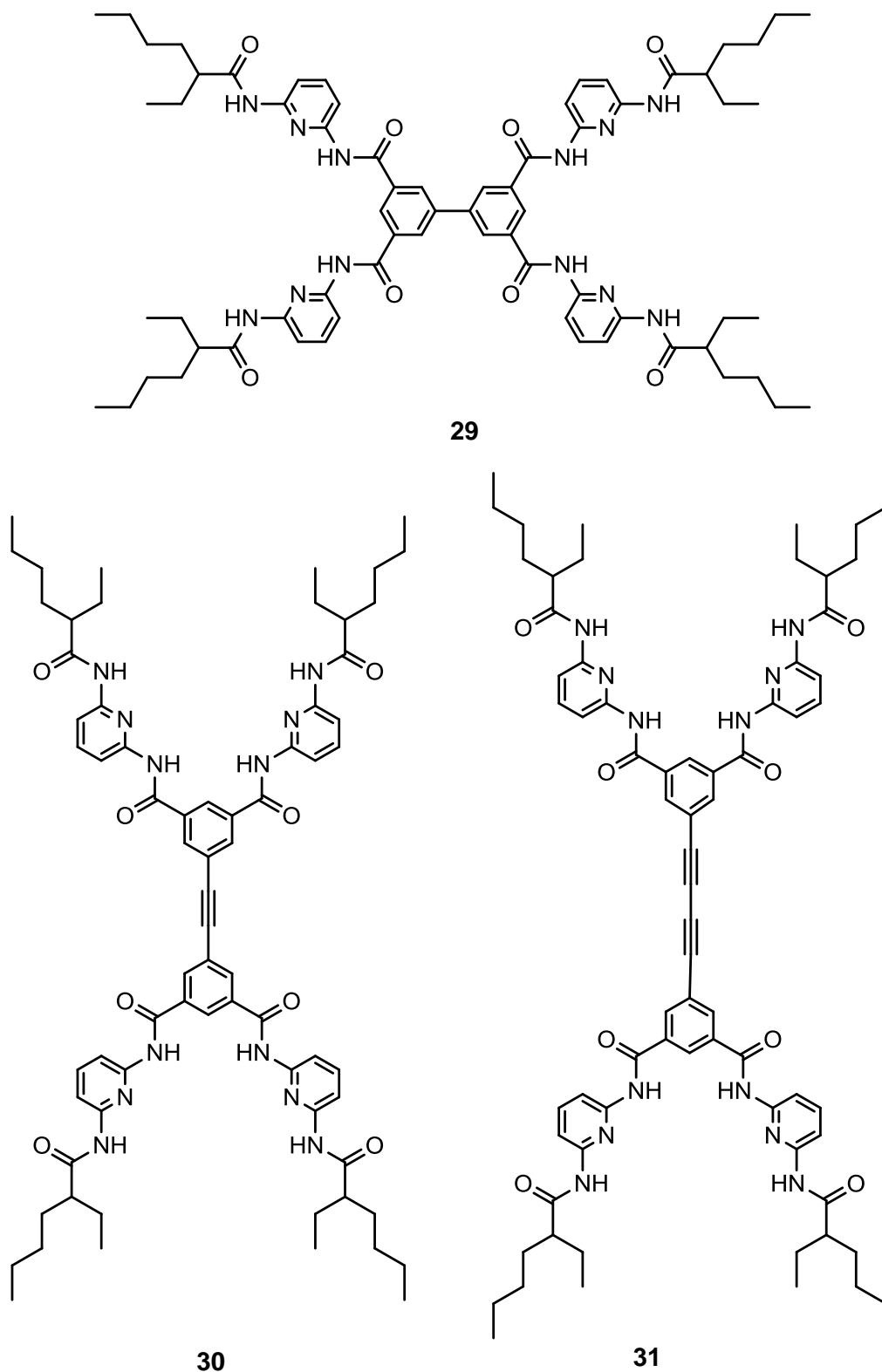


Abb. 4.28: Übersicht der Hamilton-Rezeptor-Dimere **29**, **30** und **31**, gebildet aus Iod-Hamilton-Rezeptor **11** und Alkynyl-substituierter Hamilton-Rezeptor **13**.

Nachdem diese Versuche, ein Hamilton-Rezeptor-Dimer zu isolieren, nicht erfolgreich waren, wurde eine andere Synthesestrategie gewählt. Da die Trennung des Glaser- und Sonogashira-Produktes **31** bzw. **30** vom Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **13** nicht möglich war, wurde eine neue Alkin-Komponente **34** synthetisiert.

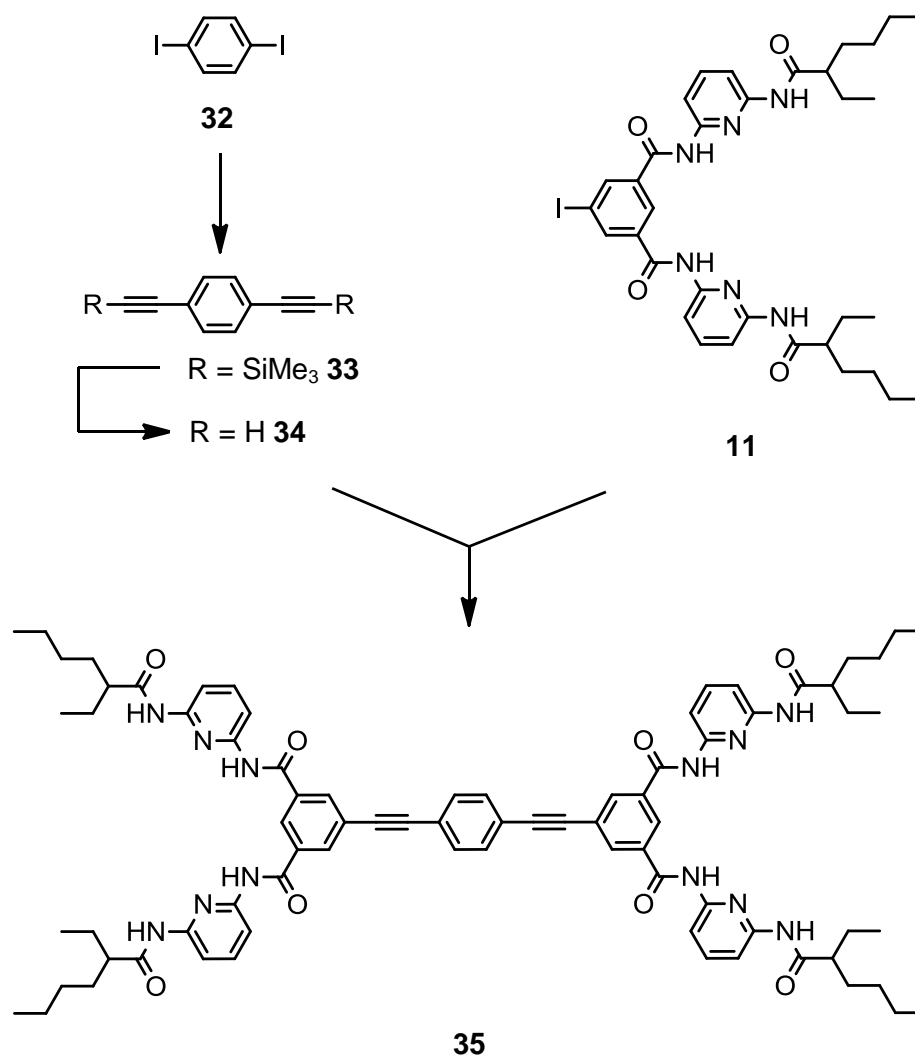


Abb. 4.29: Übersichtsschema zur Synthese des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35**.

Zunächst wurde 1,4-Diiodbenzol (**32**) mit Trimethylsilylacetylen zu dem zweifach geschützten Alkin **33** in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von PRICE mit 84 % Ausbeute umgesetzt.^[95] Die Entschützung zum zweifache Alkin **34** erfolgte wieder durch Tetrabutylammoniumfluorid mit einer sehr guten Ausbeute von 94 %.^[96]

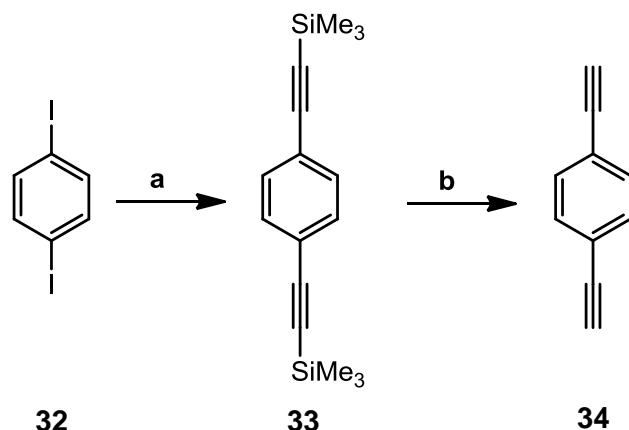
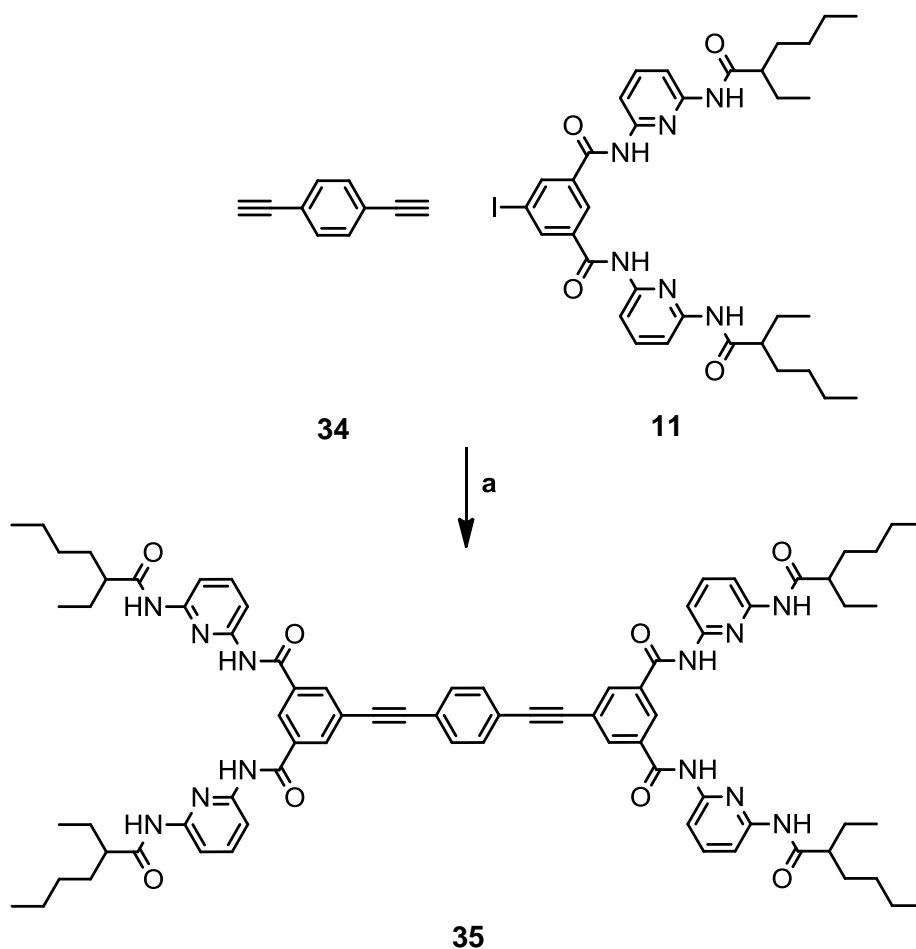


Abb. 4.30: Synthese des zweifachen Alkins **34** in einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Entschützung; **a:** $\text{HC}\equiv\text{CSiMe}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , THF , 3 h, 45°C , 84 %; **b:** Bu_4NF , CH_2Cl_2 , 14 h, Raumtemp., 94 %.

Im letzten Schritt wurde das zweifache Alkin **34** mit zwei Äquivalenten des Iod-Hamilton-Rezeptor **11** in einer Sonogashira Reaktion umgesetzt. Die Ausbeute von 74 % ist für eine zweifache Verknüpfung gut. Hamilton-Rezeptor-Dimer **35** ließ sich gut reinigen und ist löslich in Chloroform. Die NMR-Analytik wurde in deuteriertem DMSO durchgeführt, da in deuteriertem Chloroform alle Signale verbreitert und nicht auswertbar waren (vgl. Kap. 5.5).



4.4 Synthesen von Barbitursäure-Dimeren

Ebenso wie in Kap. 4.3 beschrieben, können die Oberfläche und der Tip des AFMs auch mit Hamilton-Rezeptoren statt mit Barbitursäure-Derivaten funktionalisiert werden. Deshalb wird neben dem Hamilton-Rezeptor-Dimer **35** genauso ein Barbitursäure-Dimer für eine [2:1]-Komplexbildung benötigt.

Die Funktionalisierung der Oberfläche und des Tips erfolgt in DMSO, weshalb die Barbitursäure-Derivate aus Kap. 4.2 ohne Probleme eingesetzt werden können. Die Messung der Assoziationskonstanten im AFM wird jedoch in Chloroform durchgeführt. Deshalb müssen die Dimere auch in Chloroform löslich sein. Es ist also wichtig, löslichkeitsfördernde Reste, wie den Ethylhexyl-Rest, in ein Barbitursäure-Dimer zu integrieren.^[21,26] Allgemein können Barbitursäure-Derivate auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden.^[97] Neben der Knoevenagel-Synthese (s. Kap. 4.2) kann beispielsweise auch ein Malonsäureester mit Harnstoff (**40**) umgesetzt werden.

4.4.1 Synthese des Dimers 41

Bereits BRAMMER versuchte, Barbitursäure-Dimere mit löslichkeitsfördernden Resten zu synthetisieren.^[90] Er verwendete Dodecyl-Ketten und 3-Methylbutyl-Reste. Die abschließende Bildung der Barbitursäure-Dimere lieferte sehr schlechte Ausbeuten und die Dimere waren nur als Komplex mit Hamilton-Rezeptoren in Chloroform löslich. In das von BRAMMER verwendete System sollten nun alternativ Ethylhexyl-Substituenten eingebaut werden.

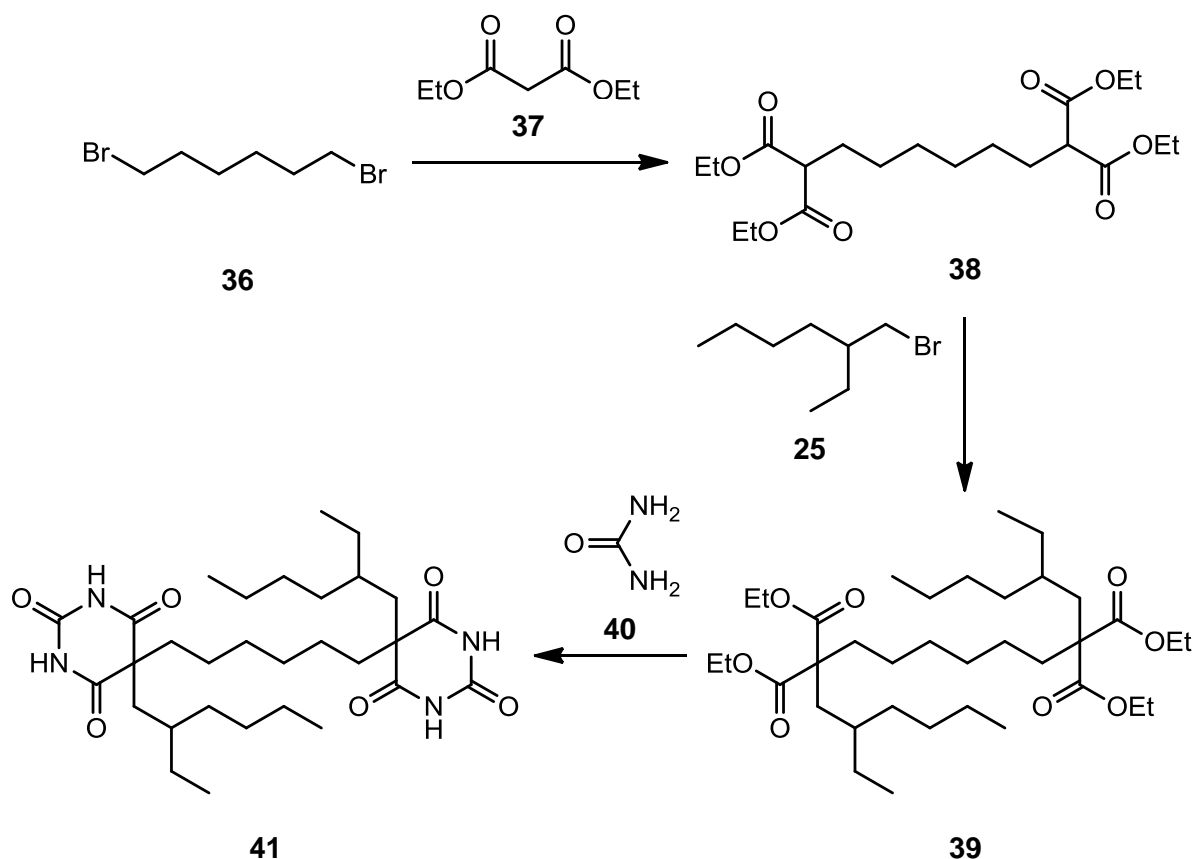


Abb. 4.32: Übersichtsschema zur Synthese des Barbitursäure-Dimers **41**.

Zuerst wurde 1,6-Dibromhexan (**36**) mit Malonsäurediethylester (**37**) in einer Substitutionsreaktion umgesetzt. Zur Deprotonierung des α -CH-Protons wurde Natriumethanolat verwendet. Der Tetraester **38** wurde mit 82 % Ausbeute erhalten, was eine deutliche Verbesserung zur Literatursausbeute von 64 % darstellt.^[90] Im Anschluss wurde die Verzweigungseinheit in Form von 1-Brom-2-ethylhexan (**25**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen eingeführt. Mit einer guten Ausbeute von 68 % konnte der zweifach verzweigte Tetraester **39** erhalten werden. Beide Reaktionen wurden in Zusammenarbeit mit dem Praktikanten LEUBNER durchgeführt.

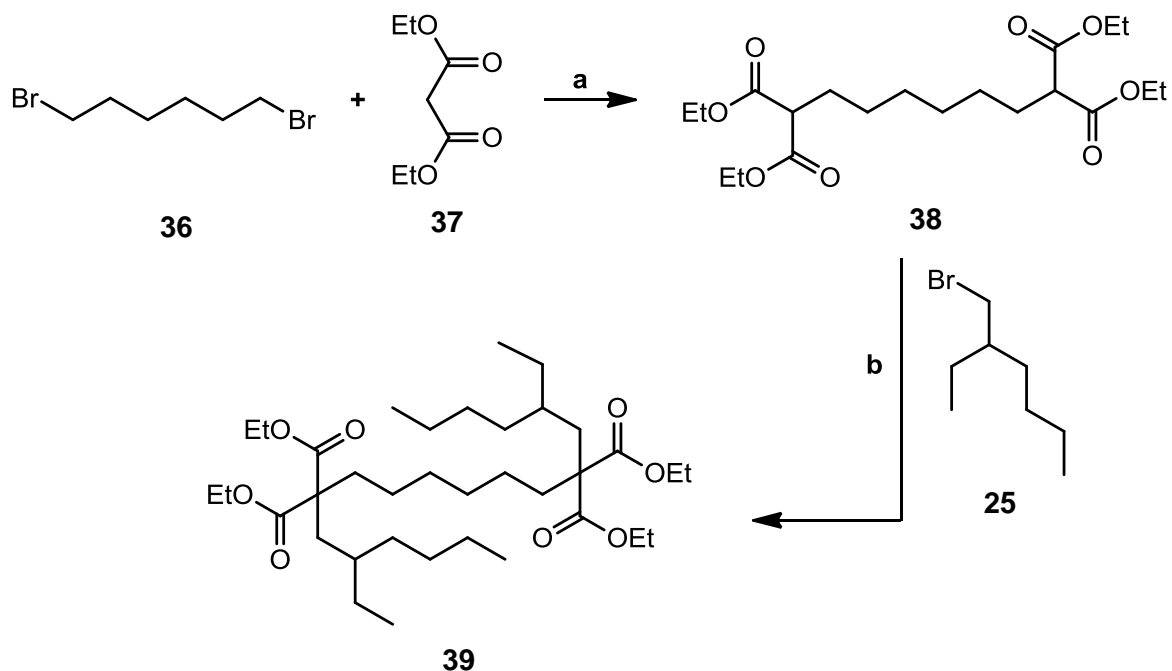


Abb. 4.33: Synthese des verzweigten Tetraesters **39**; **a**: EtOH, Na, 21 h, 70 °C, 82 %; **b**: EtOH, Na, 18 h, Rückfl., 68 %.

Das Barbitursäure-Dimer **41** sollte durch die Reaktion des verzweigten Tetraesters **39** mit Harnstoff (**40**) gebildet werden. Hierfür wurde ebenfalls eine Natrium-Ethanolat-Lösung hergestellt und diese mit den beiden Edukten **39** und **40** für vier Tage zum Rückfluss erhitzt. Das gewünschte Dimer **41** konnte allerdings weder massenspektrometrisch noch NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Auch BRAMMER konnte für eine vergleichbare Reaktion nur 11 % Ausbeute erzielen. Im Unterschied zu seiner Arbeit sind die hier eingeführten Ethylhexyl-Reste sterisch deutlich anspruchsvoller. Dies könnte ein Grund für die nicht erfolgreiche Synthese sein.

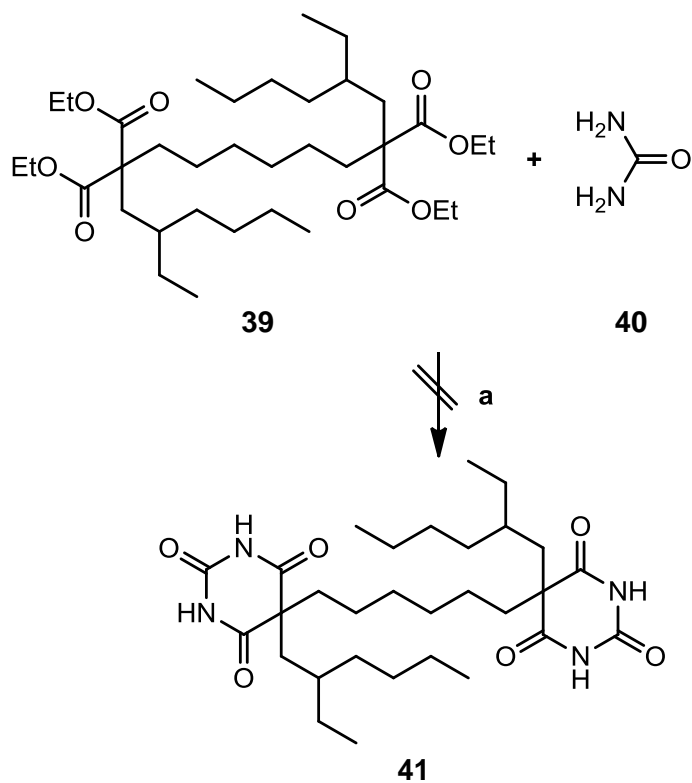


Abb. 4.34: Nicht erfolgreiche Synthese des Barbitursäure-Dimers **41**; **a:** EtOH, Na, 4 d, Rückfl.

4.4.2 Synthese des Dimers 44

Nachdem der letzte Schritt der Cyclisierung für das Dimer **41** zu keinem Umsatz führte, wurde für die nächste Dimer-Synthese die Knoevenagel-Reaktion für eine Verknüpfung eines Dialdehyds mit Barbitursäure (**22**) gewählt (vgl. Kap. 4.2).

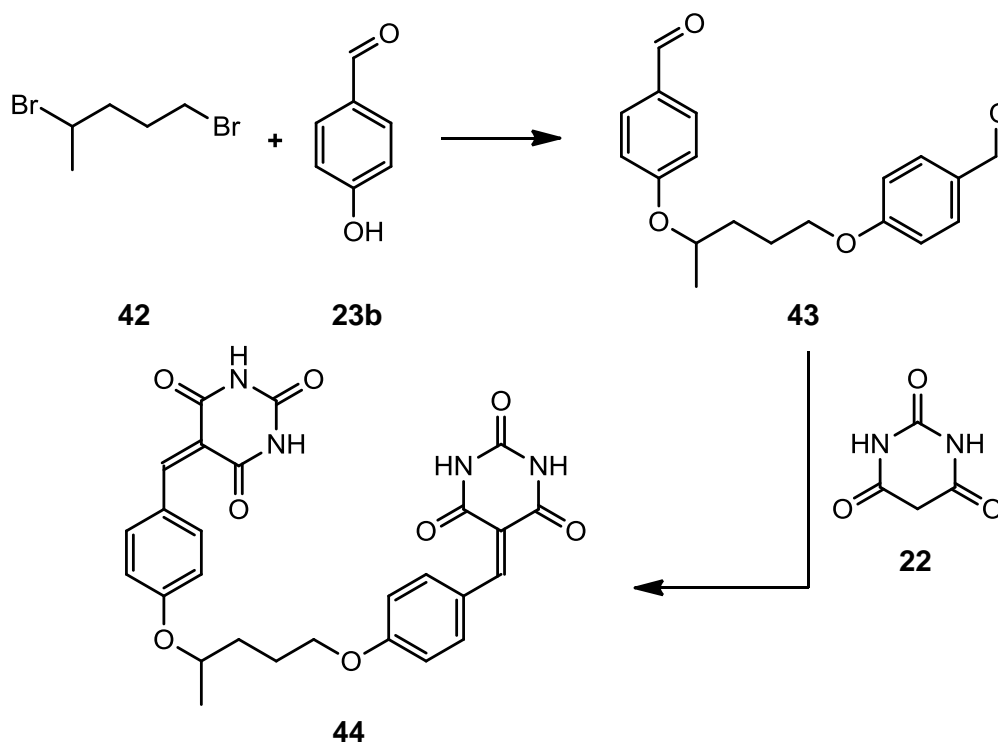


Abb. 4.35: Übersichtsschema zur Synthese des Barbitursäure-Derivat-Dimers **44**.

Zunächst wurde ein Dialdehyd benötigt, der möglichst einen löslichkeitsfördernden Rest enthalten sollte. Für die Verknüpfung zweier 4-Hydroxybenzaldehyde (**23b**) wurde 1,4-Dibromopentan (**42**) gewählt, weil so Dialdehyd **43** als Enantiomeren-Gemisch erhalten werden konnte. Enantiomeren-Gemische zeigen oft eine gute Löslichkeit, da beispielsweise die Stapelung der Moleküle schwerer möglich ist. Für die Williamson-Ethersynthese wurden verschiedene Basen getestet. Kaliumhydroxid in DMF bildete das gewünschte Produkt nur in 6 % Ausbeute. Kaliumcarbonat in Aceton führte zu keiner Umsetzung. Cäsiumcarbonat in Aceton hingegen lieferte **43** in 13 % Ausbeute.

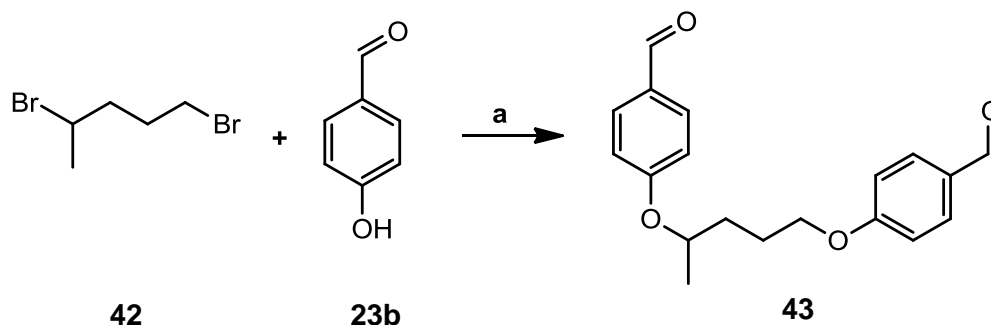


Abb. 4.36: Synthese des Dialdehyds **43** in einer Williamson-Ethersynthese; **a**: Aceton, Cs_2CO_3 , i) 6 h, Rückfl., ii) 14 h, Raumtemp., 13 %.

Die Umsetzung des Dialdehyds **43** mit Barbitursäure (**22**) verlief dann wieder wie gewohnt (vgl. Kap. 4.2) mit einer hohen Ausbeute von 97 %.

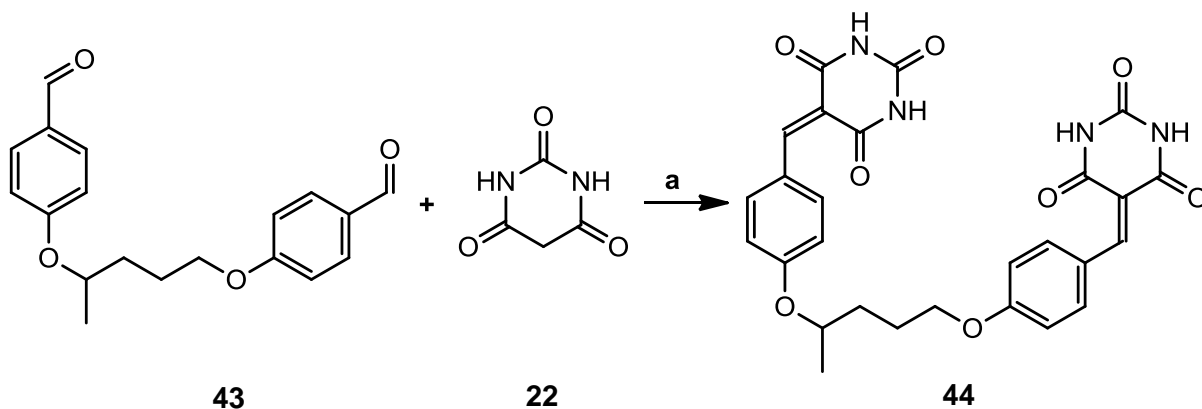


Abb. 4.37: Synthese des Barbitursäure-Dimers **44** in einer Knoevenagel-Reaktion; **a**: H_2O , MeOH, 2.5 h, Rückfl., 97 %.

Das erfolgreich synthetisierte Barbitursäure-Dimer **44** ist leider nicht wie gewünscht in Chloroform löslich. Der Einfluss der verzweigten Methyl-Gruppe ist im Vergleich zu den sehr polaren Barbitursäure-Einheiten zu gering. Nur in Anwesenheit von Hamilton-Rezeptoren löste sich das Dimer komplett.

4.4.3 Synthese des Dimers 49

Zur Verbesserung der Löslichkeit wurde anstelle der Methyl-Gruppe ein Ethylhexyl-Rest über eine Amid-Bindung in das Barbitursäure-Dimer **49** integriert. Die Synthese des Dimers **49** gestaltete sich dadurch allerdings aufwändiger.

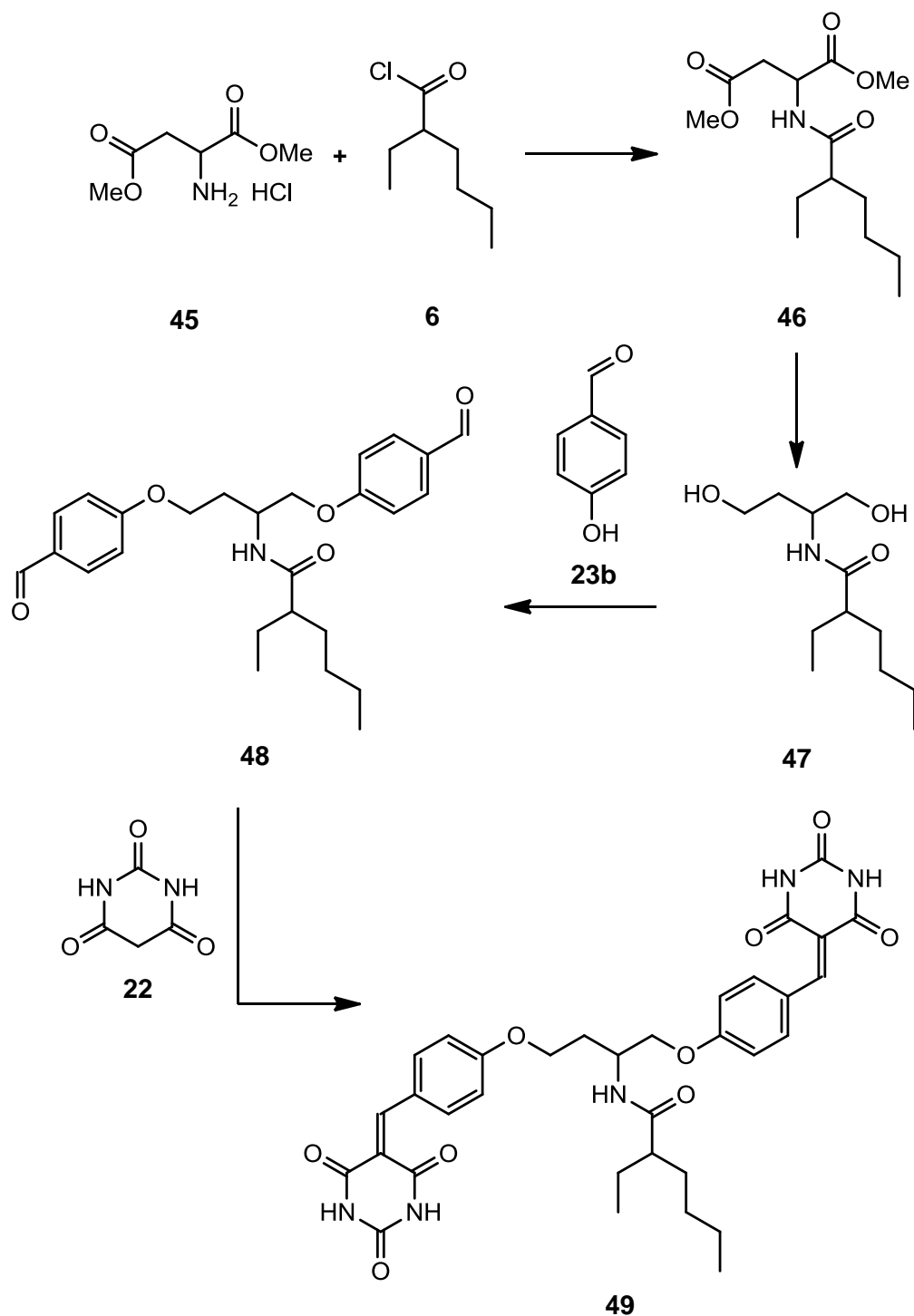


Abb. 4.38: Übersichtsschema zur Synthese des Barbitursäure-Dimers **49**.

Im ersten Schritt wurde der Ethylhexyl-Rest über eine Amid-Bindung an das Hydrochlorid der Aminosäure **45** gebunden. Amid **46** wurde mit guten 87 % Ausbeute erhalten und mit Hilfe

von Natriumborhydrid in Anlehnung an eine Vorschrift von LEWIS reduziert.^[98] Die zweifache Reduktion führte zu dem Diol **47**, welches mit 51 % Ausbeute erhalten wurde.

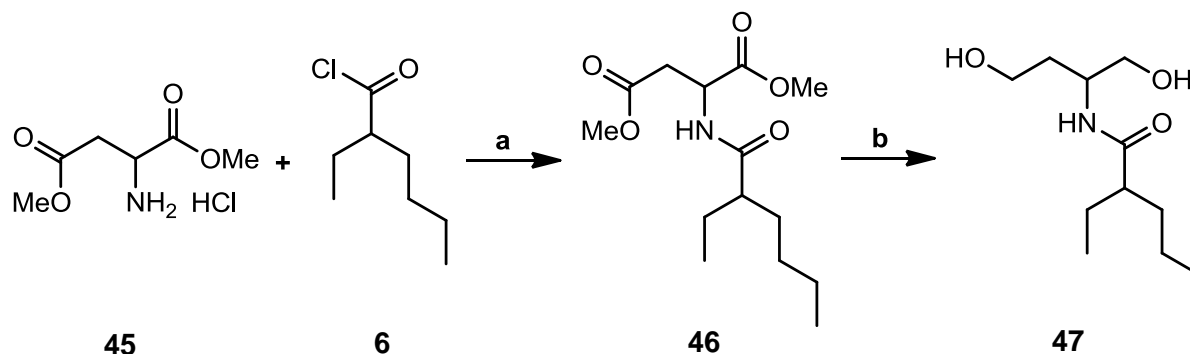


Abb. 4.39: Synthese des Diols **47** durch Amid-Bildung und anschließende Reduktion; **a**: CH_2Cl_2 , i) Et_3N , 1 h, 0 °C, ii) 16 h, Raumtemp., 87 %; **b**: EtOH , i) NaBH_4 , 15 min., 0 °C, ii) 18 h, Raumtemp., 51 %.

Ähnlich zum Dialdehyd **43** sollte im nächsten Schritt der verzweigte Dialdehyd **48** durch eine Mitsunobu-Reaktion synthetisiert werden. Hierfür wurde 4-Hydroxybenzaldehyd (**23b**) mit Diol **47** umgesetzt. Das gewünschte Produkt **48** konnte nicht rein isoliert werden. Sowohl das Massenspektrum als auch die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigten die erwarteten Produkt-Signale, allerdings waren auch Verunreinigungen und Reste des Edukts **23b** zu sehen. Diese Verunreinigungen konnten nicht abgetrennt werden. Da sich aber der verzweigte Dialdehyd **48** gebildet hatte, wurde die darauffolgende Knoevenagel-Reaktion mit der Mischfraktion und Barbitursäure (**22**) durchgeführt. Die Bildung des Barbitursäure-Dimers **49** konnte auch hier nur bedingt massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Die bereits vorhandenen Verunreinigungen konnten weiterhin nicht abgetrennt werden. Die Mischfraktion von **49** war nur in DMSO löslich und nicht wie gewünscht in Chloroform. Deshalb wurden keine weiteren Reinigungsversuche unternommen. Der löslichkeitsfördernde Ethylhexyl-Rest sorgte nicht für eine ausreichende Löslichkeit des Barbitursäure-Dimers **49**. An ein Barbitursäure-Dimer müssten folglich mehrere löslichkeitsfördernde Reste gebunden werden.

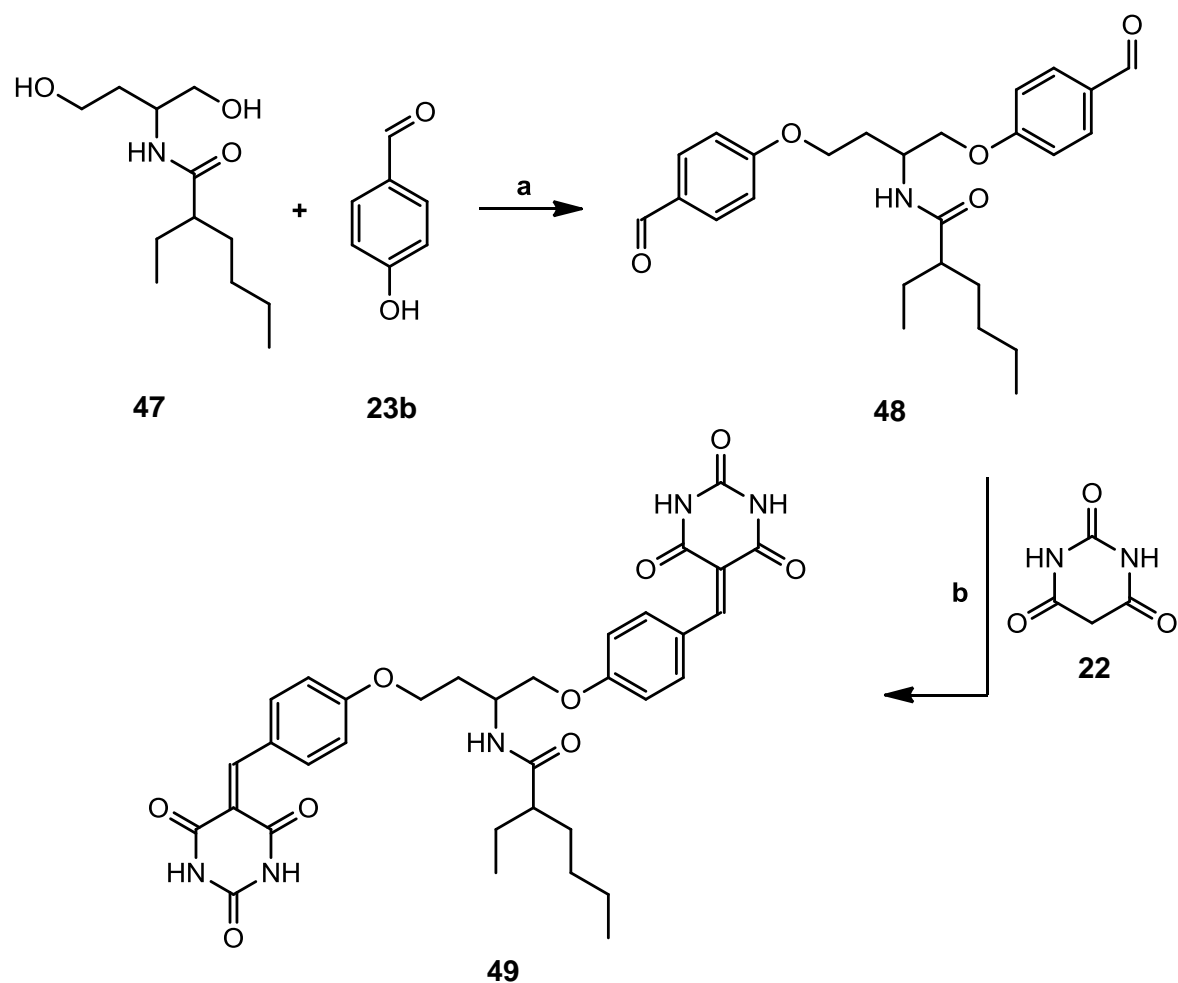


Abb. 4.40: Synthese des Barbitursäure-Dimers **49** in einer Mitsunobu-Reaktion (**a**) mit anschließender Knoevenagel-Reaktion (**b**); **a**: PPh₃, DIAD, THF, i) 30 min, 0 °C, ii) 4 d, Raumtemp., nur MS- und NMR-Nachweis; **b**: H₂O, MeOH, 2 h, Rückfl., nur MS- und NMR-Nachweis.

5 Untersuchungen der Komplexe

Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivate können über Wasserstoffbrückenbindungen Wirt-Gast-Komplexe bilden (s. Abb. 5.1). Dabei wird der Hamilton-Rezeptor in der Regel als Wirt bezeichnet und das Barbitursäure-Derivat als Gast. Die Stärke der Komplexbildung wird durch die Assoziationskonstante K_{Ass} beschrieben. Für die Bestimmung der Assoziationskonstante werden die Konzentrationen der an der Komplexbildung beteiligten Spezies $[H]$ für Wirt und $[G]$ für Gast sowie die Konzentration des Komplexes selbst $[HG]$ benötigt. Nach dem Massenwirkungsgesetz ergibt sich hierfür die folgende Gleichung:

$$K_{\text{Ass}} = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (\text{Gl. 5.1})$$

Zur Bestimmung der Assoziationskonstante können unter Anderem ^1H -NMR-Titration, Diffusions-NMR-Spektroskopie, Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) oder UV/Vis-Spektroskopie genutzt werden. In dieser Arbeit wurden sowohl ^1H -NMR-Titrationsen als auch Isotherme Titrationskalorimetrie-Messungen durchgeführt. Im Folgenden werden zunächst die theoretischen Grundlagen und die Durchführung der jeweiligen Methode erläutert. Im Anschluss werden die Messergebnisse diskutiert.

5.1 Theoretische Grundlagen und Durchführung der ^1H -NMR-Untersuchungen

Wasserstoffbrückenbindungen haben Einfluss auf die chemische Verschiebung von Protonen im ^1H -NMR-Spektrum. Aus der Änderung dieser Verschiebung kann die Assoziationskonstante berechnet werden. Diese Methode ist die am häufigsten genutzte Methode und wurde deshalb auch zur Untersuchung von Hamilton-Rezeptor•Barbitursäure-Derivat-Komplexen verwendet.^[99] Die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zeigt sich durch einen Tieffeldshift der an der Wasserstoffbrückenbindung beteiligten Protonen im ^1H -NMR, da sich die Elektronendichte des jeweiligen beteiligten Protons verringert. Die Komplexbildung und Dekomplexbildung verläuft meist schnell im Vergleich zur NMR-Zeitskala. Deshalb werden nicht getrennte Signale für die freien und die gebundenen Moleküle gemessen, sondern ein gemittelt Signal beider möglicher Zustände.^[18]

Für die ^1H -NMR-Titrationsen wurde eine Lösung bekannter Konzentration des Hamilton-Rezeptors ($[H]_0$) angesetzt. Hierfür wurde der entsprechende Hamilton-Rezeptor in 600 μL deuteriertem Chloroform gelöst, und ein ^1H -NMR-Spektrum des reinen Hamilton-Rezeptors wurde gemessen. Anschließend wurde 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) als Feststoff $[G]_i$ in 9-11 Schritten hinzugegeben und nach jeder Zugabe wurde ein weiteres ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Die größte Verschiebung zeigen NH -Protonen, da diese direkt an der Bildung der Wasserstoffbrückenbindung beteiligt sind. Für die Berechnung der Assoziationskon-

stante wurde immer die Verschiebung des Ar-CONH-Signals ($\Delta\delta_{\text{obs}}$) bestimmt. Die Verschiebung des CHCONH-Signals wurde nicht für die Berechnung der Assoziationskonstante verwendet, weil dieses bereits auf Grund der gewinkelten Geometrie des Hamilton-Rezeptors einen Shift bei nicht vollständiger Komplexbildung zeigen kann. Die Konzentration von **50** wurde anhand des Integrals der CH_2 -Gruppe im Verhältnis zum Integral der CH-Gruppe des Hamilton-Rezeptors bestimmt. Die chemische Verschiebung des Ar-CONH-Signals ($\Delta\delta_{\text{obs}}$) wurde gegen die Konzentration des Diethylbarbitals **50** aufgetragen und so eine Titrationskurve erhalten. Zur Berechnung der Assoziationskonstante wurde eine nichtlineare Regression nach Gl. 5.2 durchgeführt. Gl. 5.2 leitet sich aus dem Massenwirkungsgesetz ab. Auf eine ausführliche Herleitung wird an dieser Stelle verzichtet.^[90] Durch Optimierung der linearen Regression wurden die Assoziationskonstante (K_{Ass}) und die maximale chemische Verschiebung ($\Delta\delta_{\text{max}}$) erhalten.

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{2[\text{H}]_0} \left\{ [\text{G}]_i + [\text{H}]_0 + \frac{1}{K_{\text{Ass}}} - \sqrt{([\text{G}]_i - [\text{H}]_0)^2 + \frac{2[\text{H}]_0}{K_{\text{Ass}}} + \frac{2[\text{G}]_i}{K_{\text{Ass}}} + \frac{1}{K_{\text{Ass}}^2}} \right\} \quad (\text{Gl. 5.2})$$

$\Delta\delta_{\text{obs}}$ = beobachtete chemische Verschiebung eines Protons

$\Delta\delta_{\text{max}}$ = maximale Änderung der chemischen Verschiebung eines Protons bei vollständiger Komplexbildung

$[\text{H}]_0$ = Ausgangskonzentration des Wirtes

$[\text{G}]_i$ = jeweilige Konzentration des zugegebenen Gastes

K_{Ass} = Assoziationskonstante

5.2 Theoretische Grundlagen und Durchführung der ITC-Untersuchungen

Die Assoziationskonstante wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Deswegen sind thermodynamische Parameter wie die Änderung der Enthalpie (ΔH) und die Änderung der Entropie (ΔS) von Interesse. Bei der Assoziation von Wirt-Gast-Komplexen wird entweder Wärme freigesetzt oder aufgenommen. Unter Zuhilfenahme dieser Wärmefreisetzung kann durch Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) die Assoziationskonstante bestimmt werden. Die folgenden Gleichungen beschreiben den Zusammenhang:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_{\text{Ass}} \quad (\text{Gl. 5.3})$$

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (\text{Gl. 5.4})$$

Das Isotherme Titrationskalorimeter ist aus einer adiabatisch abgeschirmten Probenzelle und einer Referenzzelle aufgebaut. Beide Zellen sind mit Lösungsmittel gefüllt. Die verwendeten Lösungsmittel müssen rein und entgast sein, da die Methode sehr sensitiv ist und bei aprotischen Lösungsmitteln geringste Spuren von Wasser die Ergebnisse verfälschen

würden. Die hier untersuchten Systeme wurden alle in Chloroform gemessen, aber auch Dichlormethan oder Wasser wären für andere Komplexe möglich. Die Probenzelle enthält eine verdünnte Lösung (0.5 mM) eines der beiden Komplexbildner. Über eine Spritze wird der andere Komplexbildner in einer meist zehnfach so hohen Konzentration (5 mM) im Laufe von 49 Injektionen in die Probenzelle titriert. Durch die Assoziation der beiden Komplexbildner kommt es zu einer Wärmetönung. Die Komplexbildung kann dabei endo- oder exotherm verlaufen. Das Kalorimeter gleicht dann den Temperaturunterschied zur Referenzzelle aus. Die ermittelte Wärmemenge wird gegen das molare Verhältnis aufgetragen und die Daten mit der entsprechenden Software ausgewertet, sodass die Parameter K_{Ass} , ΔH und ΔS erhalten werden.

5.3 Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplexe

Für die Untersuchungen der verschiedenen Hamilton-Rezeptor•Barbitursäure-Derivat-Komplexe wurden die drei synthetisierten Hamilton-Rezeptoren aus Kap. 4.1 und 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) verwendet. 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) wurde bereits von DETHLEFS für ähnliche Untersuchungen eingesetzt und damit sind diese Ergebnisse gut vergleichbar.^[26] Zudem ist die Löslichkeit des Barbitals **50** in Chloroform ausreichend, sodass ¹H-NMR-Titrations- und ITC-Messungen im gleichen Lösungsmittel durchgeführt werden können.

Andere Barbitursäure-Derivate sind meist nur in DMSO löslich (vgl. Kap. 4.2). Eine Ausnahme bilden dabei die beiden Ethylhexyl-substituierten Barbitursäure-Derivate **24d** und **26d**, deren Synthese in Kap. 4.2 beschrieben wurde. Entsprechende Untersuchungen zur Komplexbildung von **24d** und **26d** wurden ebenfalls durchgeführt und werden in Kap. 5.4 erläutert.

Carbonsäure-tragender Hamilton-Rezeptor **18** ist gleichfalls nicht in Chloroform löslich. Deshalb wurde stattdessen der Ester-tragende Hamilton-Rezeptor **17** vermessen.

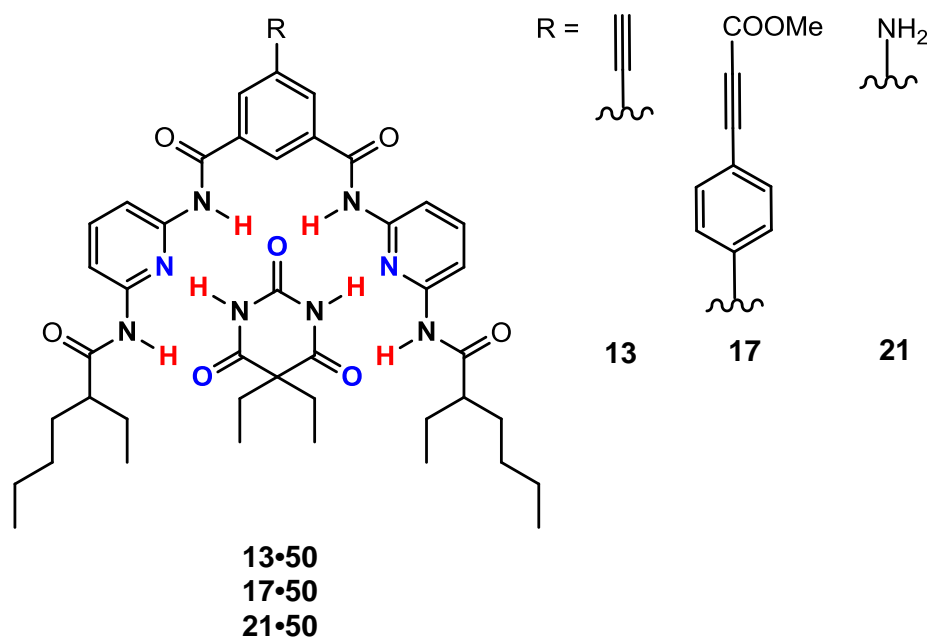


Abb. 5.1: Drei verschiedene Hamilton-Rezeptoren **13**, **17** und **21**, die mit 5,5-Diethylbarbital (**50**) auf ihr Assoziationsverhalten mittels ^1H -NMR-Titration und ITC-Messung untersucht wurden.

Für jeden der drei Komplexe wurden sowohl ^1H -NMR- als auch ITC-Untersuchungen durchgeführt. Die ermittelten Assoziationskonstanten [M^{-1}] sind in Tab. 5.1 zusammengefasst.

Für die Bestimmung der Assoziationskonstante mittels ^1H -NMR-Spektroskopie gibt es verschiedene Möglichkeiten der Durchführung. Der Wirt kann in einer bekannten Konzentration vorgelegt werden, der Gast wird dann als Feststoff hinzugegeben und die Konzentration wird nachträglich über die Verhältnisse der Integrale bestimmt. Diese Variante ist die praktischste Durchführung, da nur eine Stammlösung angesetzt werden muss und die Menge des Gastes bei jeder Zugabe individuell gewählt werden kann. Der Nachteil besteht darin, dass die Konzentration des Wirtes relativ hoch gewählt werden muss (mindesten 10 mM), um noch gut abschätzbare Mengen des Gastes dazu geben zu können. Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Gast in gelöster Form mit bekannter Konzentration hinzuzugeben. Hier können die Konzentrationen niedriger gewählt werden (bis 0.5 mM), allerdings entspricht eine so niedrige Konzentration auch der Nachweisgrenze. Außerdem ändert sich mit jeder Zugabe das gesamte Volumen, wodurch sich die Konzentration des Wirtes verändert. Die Zugabemengen können nicht beliebig klein gewählt werden, da Diethylbarbitursäure **50** nur begrenzt in Chloroform löslich ist. Beide Möglichkeiten wurden an dem Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplex getestet und lieferten im Rahmen der Fehler-toleranz gleiche Werte (43000 M^{-1} und 44000 M^{-1}). Für die weiteren ^1H -NMR-Untersuchungen wurde deshalb immer Diethylbarbitursäure **50** als Feststoff bei höheren Konzentrationen des Hamilton-Rezeptors hinzugegeben.

Tab. 5.1: Assoziationskonstanten K_{Ass} [M^{-1}] der Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplexe **13•50**, **17•50** und **21•50**, ermittelt durch ^1H -NMR- und ITC-Untersuchungen.

	13•50	17•50	21•50
^1H-NMR	43000	55000	25000
ITC	4400	14000	8900

Die Assoziationskonstanten der beiden Komplexe **13•50** und **17•50** liegen in einer vergleichbaren Größenordnung, was nicht weiter verwunderlich ist, da beide in der 5-Position der Isophthalsäure-Einheit eine Alkin-Gruppe tragen. Die Alkin-Gruppe des Ester-tragenden Hamilton-Rezeptors **17** ist durch einen Benzoessäuremethylester substituiert, welcher einen negativen induktiven Effekt auf den Hamilton-Rezeptor ausübt. Dies könnte ein Grund sein, warum der **17•50**-Komplex eine höhere Assoziationskonstante zeigt, da elektronenziehende Substituenten für bessere Bindeeigenschaften sorgen.^[100]

Der **21•50**-Komplex liegt mit einer Bindekonstante von 25000 M^{-1} deutlich unter den beiden anderen Komplexen. Der charakteristische Unterschied besteht in der Amino-Gruppe. Auch in ähnlichen Untersuchungen zeigen mit elektronenschiebenden Amino-Gruppen substituierte Benzamide schwächere Wasserstoffbrückenbindungen.^[100]

Alle drei ^1H -NMR-spektroskopisch untersuchten Komplexe liegen mit 25000 - 55000 M^{-1} in der erwarteten Größenordnung. Die von DETHLEFS bestimmten Assoziationskonstanten reichen von 34000 - 64000 M^{-1} .^[26]

Stellt man einen Vergleich zwischen den Assoziationskonstanten aus der ^1H -NMR Titration und denen der ITC her, so liefert die ITC-Methode meist höhere Werte.^[101] Dies wird damit erklärt, dass neben den Wasserstoffbrückenbindungen auch andere intermolekulare Wechselwirkungen wie Solvatation, π - π -Stapelung oder Dipol-Dipol-Anziehungen gemessen werden. Die hier durchgeführten ITC-Messungen zeigen jedoch alle drei viel kleinere Werte als die durch ^1H -NMR-Titration bestimmten Werte. Die Assoziationskonstanten des **17•50**- und des **13•50**-Komplexes verhalten sich ähnlich zu den durch ^1H -NMR-Titration bestimmten Assoziationskonstanten. Die Bindekonstante des **13•50**-Komplexes ist mit 4400 M^{-1} kleiner als die des **17•50**-Komplexes (14000 M^{-1}). Die Assoziationskonstante von 8900 M^{-1} des **21•50**-Komplexes ist jedoch doppelt so groß wie die des **13•50**-Komplexes (4400 M^{-1}), während das Verhältnis in der ^1H -NMR-Titration genau anders herum ist. Ein Unterschied besteht in der Alkin-Gruppe (**13•50**-Komplex) und der Amino-Gruppe (**21•50**-Komplex) in 5-Position der Isophthalsäure-Einheit. Bei ITC-Messungen können Wasserstoffbrückenbindungen nicht von anderen Bindungen, wie z. B. π - π -Stapelungen, unterschieden werden. Deshalb wäre eine mögliche Erklärung, dass die Amino-Gruppe zu einem kleinen Anteil

ebenfalls eine Wasserstoffbrückenbindung zum Barbitursäure-Derivat **50** bildet und dadurch die Assoziationskonstante größer ist. Auch der Fehler einer ITC-Messung spielt eine nicht zu vernachlässigende Rolle (für die Fehlerbetrachtung s. Kap. 5.3.2).

Die von DETHLEFS vermessenen Komplexe zeigen in ITC-Untersuchungen mit $59.000\text{--}98.000\text{ M}^{-1}$ deutlich höhere Assoziationskonstanten als bei ^1H -NMR-Titrationsen.^[26] DETHLEFS befüllte die Zelle des ITC-Geräts mit dem verdünnten Hamilton-Rezeptor und die Spritze mit dem konzentrierten Barbitursäure-Derivat **50**. Die hier durchgeführten Messungen wurden genau umgekehrt durchgeführt. Die Zelle wurde mit einer 0.5 M Lösung der Diethylbarbitursäure **50** gefüllt, während die Spritze eine 5 M Lösung des Hamilton-Rezeptors enthielt. Da die hier durch ITC gemessenen Bindekonstanten unerwartet niedrig sind, wurde der **13•50**-Komplex erneut untersucht, diesmal mit verdünntem Hamilton-Rezeptor **13** in der Zelle und konzentrierter Diethylbarbitursäure **50** in der Spritze. Überraschenderweise wurde mit 19000 M^{-1} ein mehr als viermal so großer Wert für die Assoziationskonstante erhalten. Zusätzlich wurde der von DETHLEFS vermessene Iod-Hamilton-Rezeptor **11** nach der hier genutzten Methode im **11•50**-Komplex vermessen. Auch hier wurde eine sehr niedrige Assoziationskonstante von 9000 M^{-1} statt 59000 M^{-1} gemessen. Diese Messungen zeigen, dass es einen großen Unterschied macht, ob der Wirt zum Gast (eigene Messungen) oder der Gast zum Wirt titriert wird.

5.3.1 Verdünnungsexperimente

Zur Klärung der in Kap. 5.3 getroffenen Aussage, dass es einen Unterschied macht, ob Gast zu Wirt oder Wirt zu Gast titriert wird, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. In einer parallel durchgeführten ITC-Messung (s. Kap. 5.5) hatte sich gezeigt, dass das Hamilton-Rezeptor-Dimer **35** beim Eintropfen in die Zelle (gefüllt mit reinem Chloroform) einen endothermen Prozess eingeht.

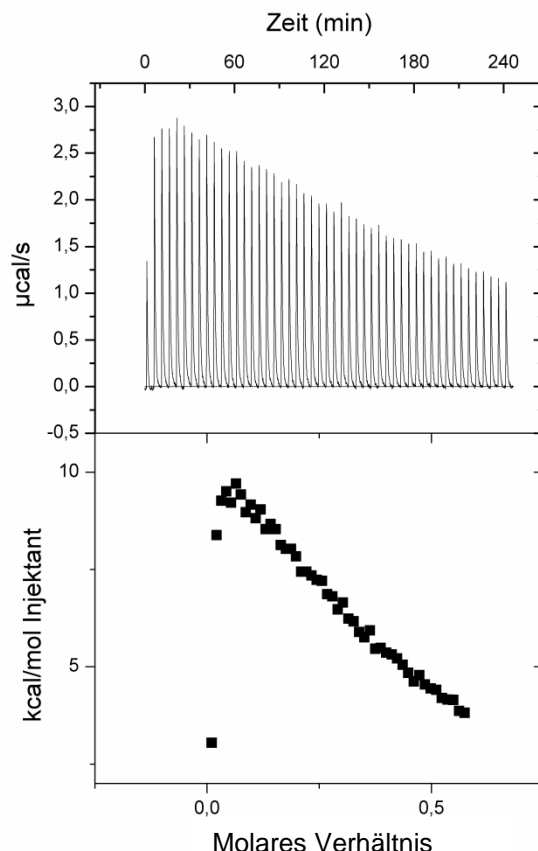


Abb. 5.2: ITC-Messung des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35** (in Spritze) gegen Chloroform (in Zelle), endothermer Prozess.

Die Komplexbildung zwischen Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivaten ist für gewöhnlich ein exothermer Prozess, es wird also Energie frei. Beim Eintropfen des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35** in die Chloroform-Lösung wird nun aber Energie benötigt (s. Abb. 5.2). In der konzentrierten Hamilton-Rezeptor-Lösung liegen wahrscheinlich Dimere vor, für deren Aufbrechen Energie benötigt wird. Die Bildung von Komplexen bei Hamilton-Rezeptor-ähnlichen Strukturen konnte bereits HUNTER Anfang der 90er Jahre beobachten.^[102] Die unerwartete Komplexierung führte dabei zu Catenanen. Die Komplexe bilden sich dabei über Wasserstoffbrückenbindungen. Aber auch π - π -Stapelungen sind denkbar.

Um diese Theorie zu bestätigen, wurde eine ^1H -NMR-Verdünnungsreihe des Hamilton-Rezeptors **13** in Chloroform durchgeführt. Hierfür wurde eine 32 mM Lösung schrittweise auf 0,5 mM verdünnt.

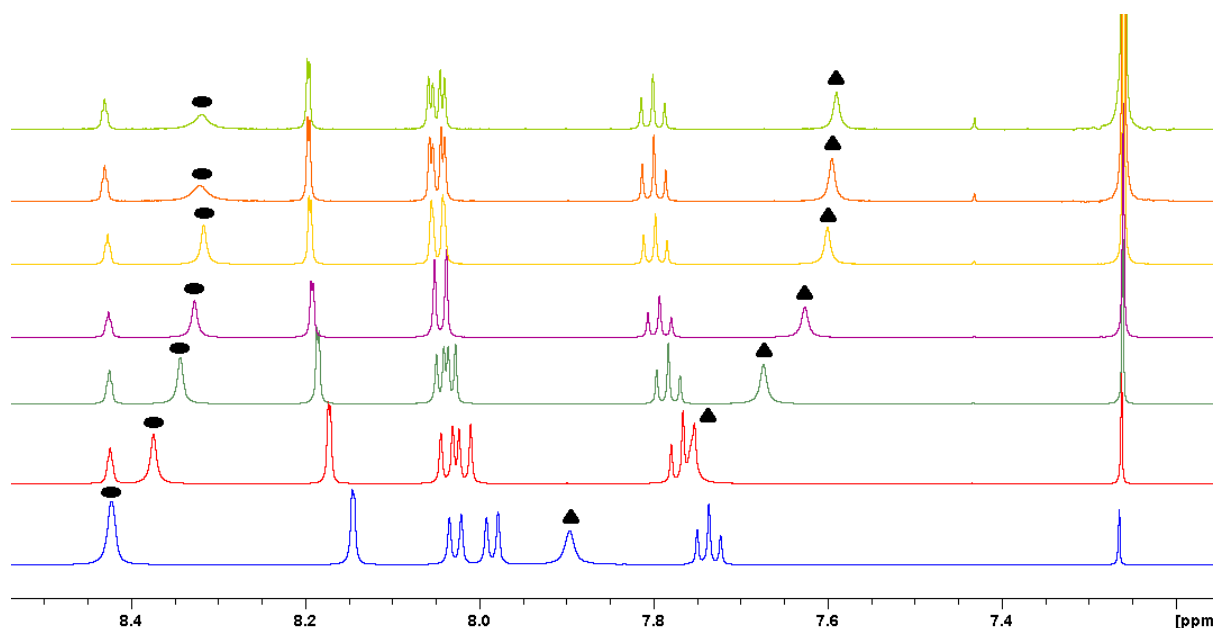


Abb. 5.3: ^1H -NMR-Verdünnungsreihe des Hamilton-Rezeptors **13** in Chloroform; unten: höchste Konzentration (32 mM), oben: niedrigste Konzentration (0.5 mM); die mit ● und ▲ gekennzeichneten Signale sind die NH-Protonen.

Die Titration ergab eine erhebliche Verschiebung der NH-Protonen von bis zu 0.3 ppm. Eine Assoziationskonstante kann aus dieser Titration nicht exakt bestimmt werden, da sowohl die maximale Verschiebung (reines Dimer des Hamilton-Rezeptors) als auch die Lage der Protonen des freien Hamilton-Rezeptors konzentrationsbedingt nicht gemessen werden konnten. Eine Abschätzung ist aber über den Dissoziationsgrad α des Ostwald'schen Verdünnungsgesetzes für schwache Elektrolyte möglich.^[103]

$$\alpha = \sqrt{\frac{K_{\text{Diss}}}{c}} \quad (\text{Gl. 5.5})$$

Dabei ist die Dissoziationskonstante K_{Diss} reziprok zur Assoziationskonstante K_{Ass} . Durch Umstellen ergibt sich somit:

$$K_{\text{Ass}} = \frac{1}{\alpha^2 c} \quad (\text{Gl. 5.6})$$

Da ein Dimer in zwei Monomere dissoziiert, muss noch mit zwei multipliziert werden:

$$K_{\text{Ass}} = \frac{2}{\alpha^2 c} \quad (\text{Gl. 5.7})$$

Für den Dissoziationsgrad α gilt:

$$\alpha = \frac{\delta_{max} - \delta_{obs}}{\delta_{max} - \delta_0} \quad (\text{Gl. 5.8})$$

δ_{max} = maximale chemische Verschiebung der Dimer-Protonen

δ_{obs} = chemische Verschiebung der teilweise im Dimer vorliegenden Protonen

δ_0 = Lage der Protonen des freien Hamilton-Rezeptors

Einsetzen in Gl. 5.7 ergibt:

$$K_{Ass} = \frac{2}{\left(\frac{\delta_{max} - \delta_{obs}}{\delta_{max} - \delta_0} \right)^2 c} \quad (\text{Gl. 5.9})$$

Die Konzentration c ist für jedes ^1H -NMR-Spektrum bekannt. Die gemessene chemische Verschiebung δ_{obs} kann direkt abgelesen werden. Die maximale chemische Verschiebung der Dimer-Protonen δ_{max} sowie die Lage der Protonen des freien Hamilton-Rezeptors δ_0 können nur abgeschätzt werden. Bei den sehr geringen Konzentrationen ist der Fehler entsprechend groß, da die gemessenen Werte nah dem abgeschätzten Wert liegen, und so kleine Veränderungen von δ_0 für eine große Änderung der Assoziationskonstante sorgen. Für die Konzentrationen von 4-32 mM kann so aber eine Assoziationskonstante von 200-600 M^{-1} ermittelt werden (für Messprotokoll s. Kap 10.2). Die Assoziationskonstante kann nicht mit den in Kap. 5.3 bestimmten Assoziationskonstanten verrechnet werden. Das Experiment zeigt aber, dass die durch ITC bestimmten Werte durch Dimer-Bildung verfälscht sind.

Obwohl Diethylbarbitursäure **50** bei den ^1H -NMR-Titrationen als Feststoff und nicht als konzentrierte Lösung hinzugegeben wird, wurde auch für **50** ein entsprechendes Verdünnungsexperiment durchgeführt (für Messprotokoll s. Kap 10.2). Die maximale Konzentration war als Löslichkeitsgründen allerdings auf 15 mM begrenzt. Die NH -Protonen zeigten trotz der geringeren Ausgangskonzentration eine chemische Verschiebung von ca. 0.3 ppm (vgl. Abb. 5.4). Auch hier wurde die Assoziationskonstante unter Zuhilfenahme der Gl. 5.9 abgeschätzt und kann mit ca. 600-1000 M^{-1} angegeben werden. Dieses Ergebnis bedeutet allerdings nicht zwingend, dass für das Lösen des Feststoffes Dimere aufgebrochen werden müssen. Es zeigt lediglich, dass Diethylbarbitursäure-Dimere in Lösung vorhanden sind, deren Bildung eine Konkurrenzreaktion zur Komplexbildung darstellt.

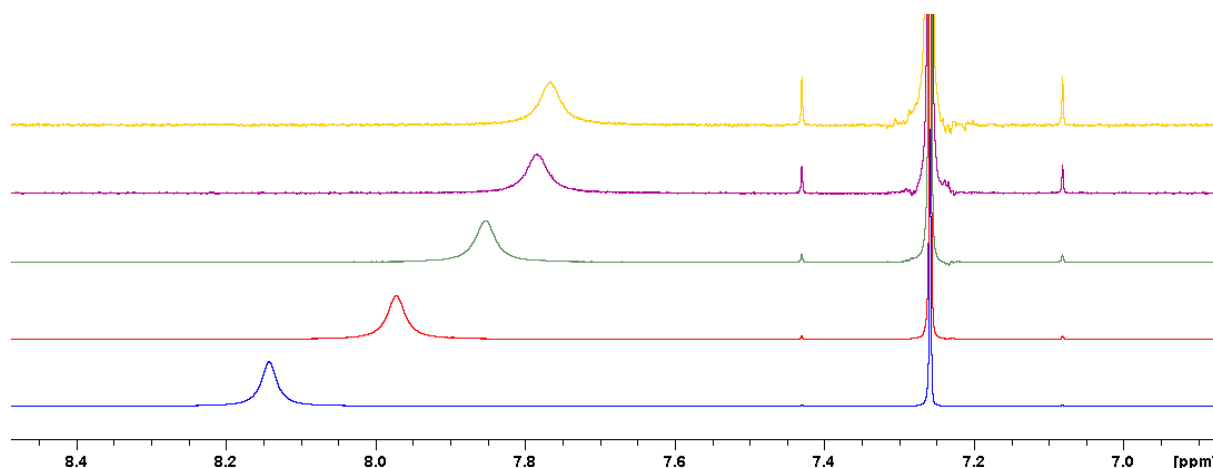


Abb. 5.4: ^1H -NMR-Verdünnungsreihe der Diethylbarbitursäure **50** in Chloroform; unten: höchste Konzentration (15 mM), oben: niedrigste Konzentration (0.5 mM).

Diese Verdünnungsexperimente und der endotherme Prozess in der ITC-Messung zeigen, dass die gemessenen Assoziationskonstanten stets auch einen Beitrag einer Dissoziationskonstante der Dimere der Hamilton-Rezeptoren bzw. der Barbitursäure-Derivate enthalten. Durch die Experimente konnte gezeigt werden, dass diese Anteile keineswegs vernachlässigbar sind.

5.3.2 Fehlerbetrachtung

Jede Messung enthält eine Anzahl unterschiedlicher Fehler, so auch die hier durchgeführten ^1H -NMR-Titrationen und die ITC-Messungen. Bei ^1H -NMR-Titrationen ist allgemein zu beachten, dass die Konzentrationen der zu messenden Lösungen einen Einfluss auf die Größenordnung der bestimmbareren Assoziationskonstante haben. Misst man Assoziationskonstanten über 10000 M^{-1} bei Konzentrationen über 10 mM, so sind die Fehler relativ groß (geschätzte 20 %). Die Messkurve verläuft steil, wodurch um den 1:1-Punkt herum nur wenige Messpunkte aufgenommen werden können. Durch die Einwaage des Wirtes und die Zugabe des Lösungsmittels entsteht ein weiterer, wenn auch vergleichsweise kleiner Fehler. Die Gastkonzentration wird allerdings über das Integralverhältnis zwischen Wirt und Gast bestimmt, sodass sich dieser Fehler fortpflanzt. Auch bei der Bestimmung der chemischen Verschiebung der NH -Protonen tritt ein Fehler auf. Dieser kann auf 0.002 ppm geschätzt werden. Bei einer geringen Verschiebung (0.5-1 ppm) ist die Gewichtung dieses Fehlers entsprechend größer als bei einer großen Verschiebung (2-4 ppm). Da sich die Assoziationskonstanten der Messungen nicht nennenswert voneinander unterscheiden, wurden pro Komplex zwei Messungen durchgeführt. In Tab. 5.1 ist der Durchschnittswert angegeben. All diese Fehler führen dazu, dass die beiden Komplexe **17•50** und **13•50** kaum unterscheidbar sind, auch wenn die bestimmten Assoziationskonstanten mit 43000 und 55000 M^{-1} zunächst

deutlich verschieden erscheinen. Selbst Komplex **21•50** liegt mit einer Assoziationskonstante von 25000 M^{-1} in einer vergleichbaren Größenordnung.

Für die Assoziationskonstante der ITC-Messungen wird ein Gerätefehler von 15 % angegeben.^[104] Hinzu kommen erneut Einwaagefehler für Wirt und Gast sowie Fehler beim Abmessen des Lösungsmittels. Auch das Befüllen der Mess- und Referenzzelle ist fehlerbehaftet. Die in Tab. 5.1 genannten Werte stellen ebenfalls Durchschnittswerte aus zwei Messungen dar, wobei diese zwei Messungen ähnliche Assoziationskonstanten lieferten. Diese Fehler relativieren die Unterschiede der Assoziationskonstanten der ITC-Messungen.

5.4 Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte Barbitursäure-Derivat-Komplexe

Als Alternative zur Diethylbarbitursäure **50** wurden auch Komplexbildungen zwischen Ethylhexyl-substituierten Benzyliden- und Benzylbarbitursäuren **24d** und **26d** und Hamilton-Rezeptoren gemessen. Die Synthesen der beiden Barbitursäure-Derivate wurden bereits im Kap. 4.2 beschrieben und die Löslichkeit in Chloroform erläutert. Die Ethylhexyl-substituierten Benzyliden- und Benzylbarbitursäuren **24d** und **26d** enthalten zwar keine Anbindemöglichkeit, ähneln aber den anderen funktionalisierten Benzyl- und Benzylidenbarbitursäure-Derivaten (s. Kap. 4.2) und sind als einzige Derivate in Chloroform löslich. Für eine gute Vergleichbarkeit wurden die Messungen mit den bereits beschriebenen ITC-Parametern (s. Kap. 5.3) durchgeführt.

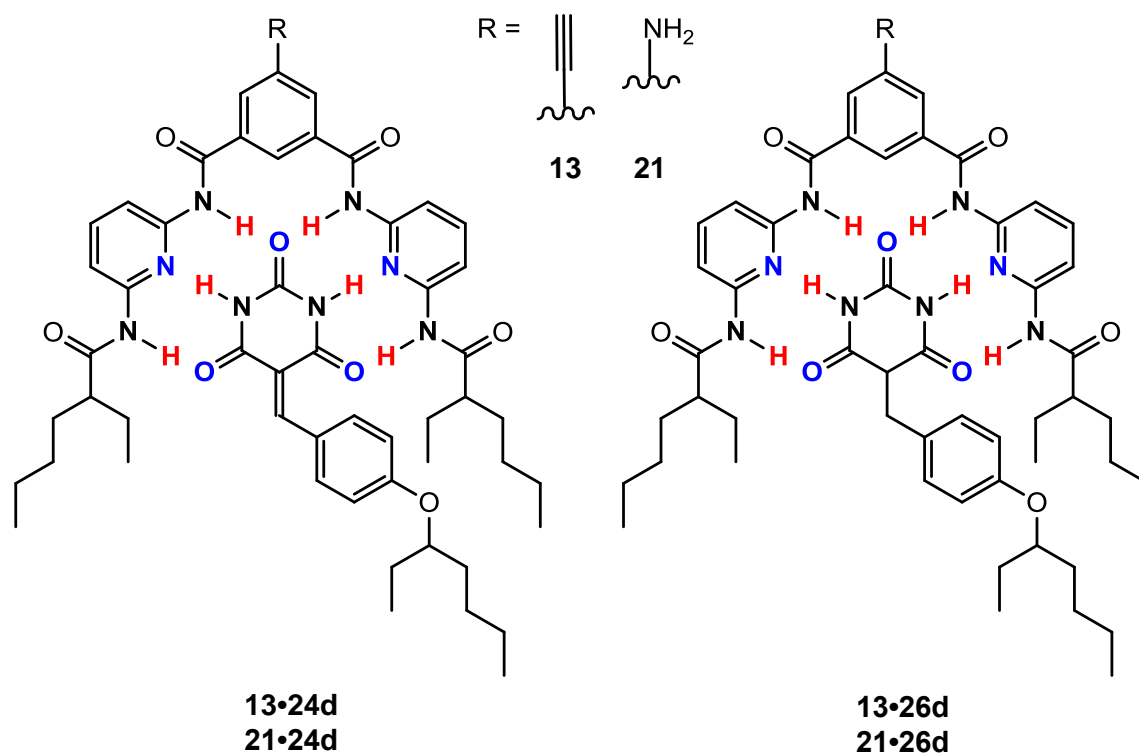


Abb. 5.5: Hamilton-Rezeptoren **13** und **21**, die mit den Ethylhexyl-substituierten Barbitursäure-Derivaten **24d** und **26d** auf ihr Assoziationsverhalten mittels ITC-Messung untersucht wurden.

Für jeden der vier Komplexe wurden ITC-Untersuchungen durchgeführt. Die ermittelten Assoziationskonstanten [M^{-1}] sind in Tab. 5.2 zusammengefasst.

Tab. 5.2: Assoziationskonstanten K_{Ass} [M^{-1}] der Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituiertes Barbitursäure-Derivat-Komplexe, ermittelt durch ITC-Untersuchungen.

13•24d	13•26d	21•24d	21•26d
45000	8500	54000	3300

Diese Messungen zeigen hohe Werte für die **21•24d**- und **13•24d**-Komplexe ($54000 M^{-1}$ und $45000 M^{-1}$). Die **21•26d**- und **13•26d**-Komplexe hingegen zeigen kleine Werte. Die beiden Barbitursäure-Derivate unterscheiden sich lediglich durch die Hybridisierung des Kohlenstoffatoms in 5-Position der Barbitursäure-Einheit. Die Assoziationskonstanten der beiden Benzylbarbitursäure-Komplexe **21•26d** und **13•26d** liegen mit $3300 M^{-1}$ und $8500 M^{-1}$ in einer mit 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) vergleichbaren Größenordnung. Sowohl bei Benzylbarbitursäure **26d** als auch bei **50** ist das Kohlenstoffatom in 5-Position der Barbitursäure-Einheit sp^3 -hybridisiert. Im Unterschied dazu ist bei Benzylidenbarbitursäure **24d** das Kohlenstoffatom in 5-Position der Barbitursäure-Einheit sp^2 -hybridisiert, wodurch sich ein größeres konjugiertes π -System ergibt.

Benzylidenbarbitursäure **24d** wird vom Amino-Hamilton-Rezeptor **21** und vom Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **13** ähnlich gebunden, während Benzylbarbitursäure **26d** um mehr als das doppelte besser von **13** gebunden wird. Dies entspricht nicht der Annahme aus Kap. 5.3, dass Amino-Hamilton-Rezeptor **21** aufgrund der elektronenschiebenden Amino-Gruppe schwächer bindet oder über die Amino-Gruppe mit einer weiteren Bindestelle zur Assoziationskonstante beiträgt. Die Werte der Komplexe von **21•24d** und **13•24d** liegen aber innerhalb der Fehlertoleranz im selben Bereich.

Deutlich wird aber, dass Benzylidenbarbitursäure **24d** stark mit den Hamilton-Rezeptoren wechselwirkt. Die Assoziationskonstanten sind mit 54000 M^{-1} und 45000 M^{-1} so hoch wie ursprünglich erwartet. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte, neben der Planarität, das konjugierte π -System sein. Von der Ethylhexoxy-Gruppe kann Elektronendichte bis in den Heterocyclus geschoben werden. Durch Mesomerie kann sich dann eine negative Ladung über den gesamten Heterocyclus verteilen, welche für stärkere Wasserstoffbrückenbindungen sorgt.

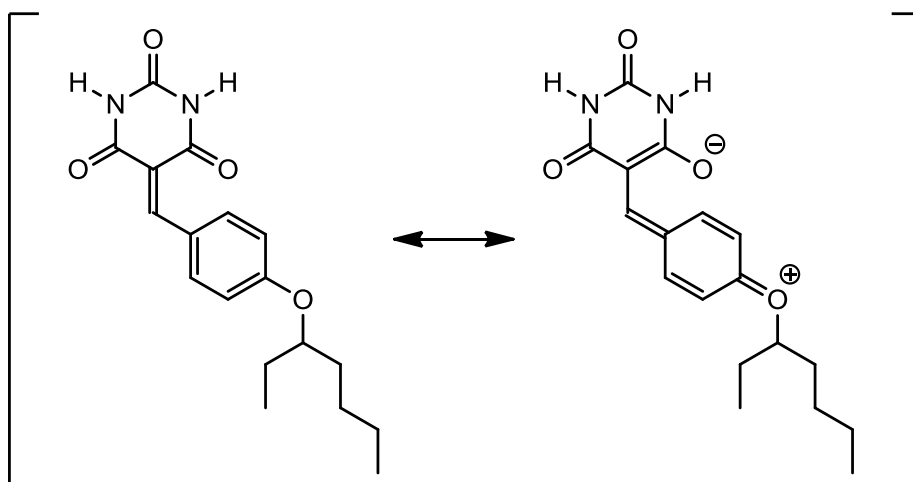


Abb. 5.6: Mögliche mesomere Form der Benzylidenbarbitursäure **24d** durch den positiven mesomeren Effekt der Ethylhexoxy-Gruppe.

5.5 [2:1]-Komplexe

Aufgrund ihrer Bifunktionalität können Dimere der Hamilton-Rezeptoren bzw. Barbitursäure-Derivate [2:1]-Komplexe bilden. Untersuchungen beispielsweise des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35** oder des Barbitursäure-Dimers **44** zur Bildung von [2:1]-Komplexe waren allerdings aus folgenden Gründen kaum möglich:

Für ^1H -NMR-Messungen sollten beide Einheiten gut löslich sein. Dies ist beim Barbitursäure-Dimer **44** nicht der Fall. Hamilton-Rezeptor-Dimer **35** ist zwar in Chloroform löslich, aber wie bereits in Kap. 4.3 angesprochen sind die Signale im ^1H -NMR-Spektrum stark verbreitert und

damit ist eine Auswertung nicht möglich. Deshalb war nur eine ITC-Untersuchung des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35** möglich. Untersucht wurde der [2:1]-Komplex zwischen der Ethylhexyl-substituierten Benzylidenbarbitursäure **24d** und dem Dimer **35**. Anders als für die Komplexe in Kap. 5.3 werden für [2:1]-Komplexe auch zwei Assoziationskonstanten bestimmt. Entsprechend muss ein „two set of sides“-Modell für den Fit verwendet werden. Bei der Messung zeigte sich allerdings, dass mit zunehmender Titration des Hamilton-Rezeptor-Dimers **35** die Energien nach jeder Injektion nicht mehr exotherm, sondern endotherm waren.

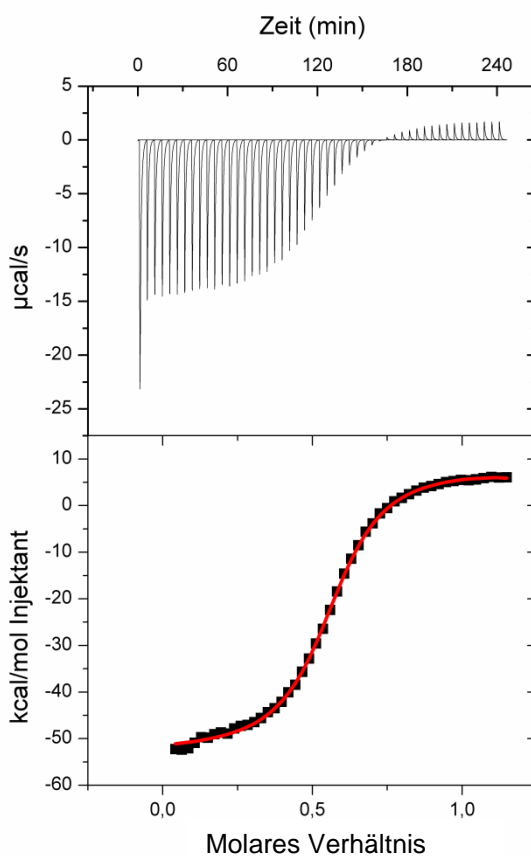


Abb. 5.7: ITC-Messung des [2:1]-Komplexes zeigt zunehmend endothermen Prozess.

Ein „two set of sides“-Fit war für diese Messung nicht möglich, weil sich der exotherme Prozess in einen endothermen umwandelt. Der Fehler war dadurch größer als die berechneten Assoziationskonstanten. Eine Messung des Dimers **35** gegen reines Chloroform zeigte deutlich den endothermen Prozess (s. Kap. 5.3.1). Abschließend kann also keine Aussage über die Stärke eines [2:1]-Komplexes getroffen werden.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sowohl verschiedene Mechanophore zur Untersuchung im AFM bereitgestellt als auch verschiedene Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen synthetisiert. Auch die Bestimmung der jeweiligen Assoziationskonstanten war Teil dieser Arbeit.

Mechanophore:

Als Mechanophore wurden in dieser Arbeit drei Systeme synthetisiert, ein Triazol und zwei Cyclobutane, eingebettet in verschieden große Makrocyclen. Das 1,2,3-Triazol wurde in einer zehnstufigen Synthese hergestellt (vgl. Kap. 3.1). Dabei waren die Schlüsselschritte die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) zur Bildung des Triazols, die Ringschlussmetathese, durch die die Sicherheitsleine ausgebildet wurde, und die Verseifung beider Methylester zu den Carboxyl-Gruppen, durch die eine Anbindung im AFM erst möglich wurde (s. Abb. 6.1). In der eigenen Masterarbeit wurde erstmals das Triazol **V-14**[#] synthetisiert.^[51] Dabei konnte allerdings nicht ausreichend Substanz synthetisiert werden.

In dieser Arbeit konnten nun sowohl einige der Ausbeuten als auch die Ansatzgrößen stark erhöht werden. Beispielsweise konnte die Hydrierung der Doppelbindung dank Platin(IV)-oxid ohne Autoklaven mit einer sehr guten Ausbeute von 97 % durchgeführt werden. Am Ende stand Triazol **V-14** mit einer Gesamtausbeute von 21 % im Gramm-Maßstab für AFM-Messungen zur Verfügung.

Triazol **V-14** konnte dann im AFM angebunden und vermessen werden. Insgesamt konnten drei Doppelabrisse, die für einen Bindungsbruch des Triazols innerhalb des Makrocyclus stehen, detektiert werden. Der gemessene Längenzuwachs passt zu den quantenchemisch berechneten Werten. Aufgrund der Verknüpfung des Triazols mit der Sicherheitsleine über die Phenyl-Ringe kann nicht sicher gesagt werden, ob der Bindungsbruch im Triazol als denkbare Cycloreversion oder zwischen Triazol und einem der Phenyl-Ringe stattgefunden hat. Diese Ergebnisse wurden in *Angewandte Chemie* und *Angewandte Chemie International Edition* veröffentlicht (s. Kap. 3.1).

[#]Hinweis:

Verbindungen, die in der Veröffentlichung oder dem Manuskript auftauchen, werden nach dem Muster **V-X** bzw. **M-X** benannt. **V** steht dabei für Veröffentlichung, **M** für Manuskript. **X** steht für die Zahl, die die Verbindung in der Veröffentlichung bzw. im Manuskript hat. **V-14** beispielsweise bezeichnet das Triazol **14** aus der Veröffentlichung „Lokalisierung eines mechanochemischen Bindungsbruchs durch Einbettung des Mechanophors in einen Makrocyclus“.

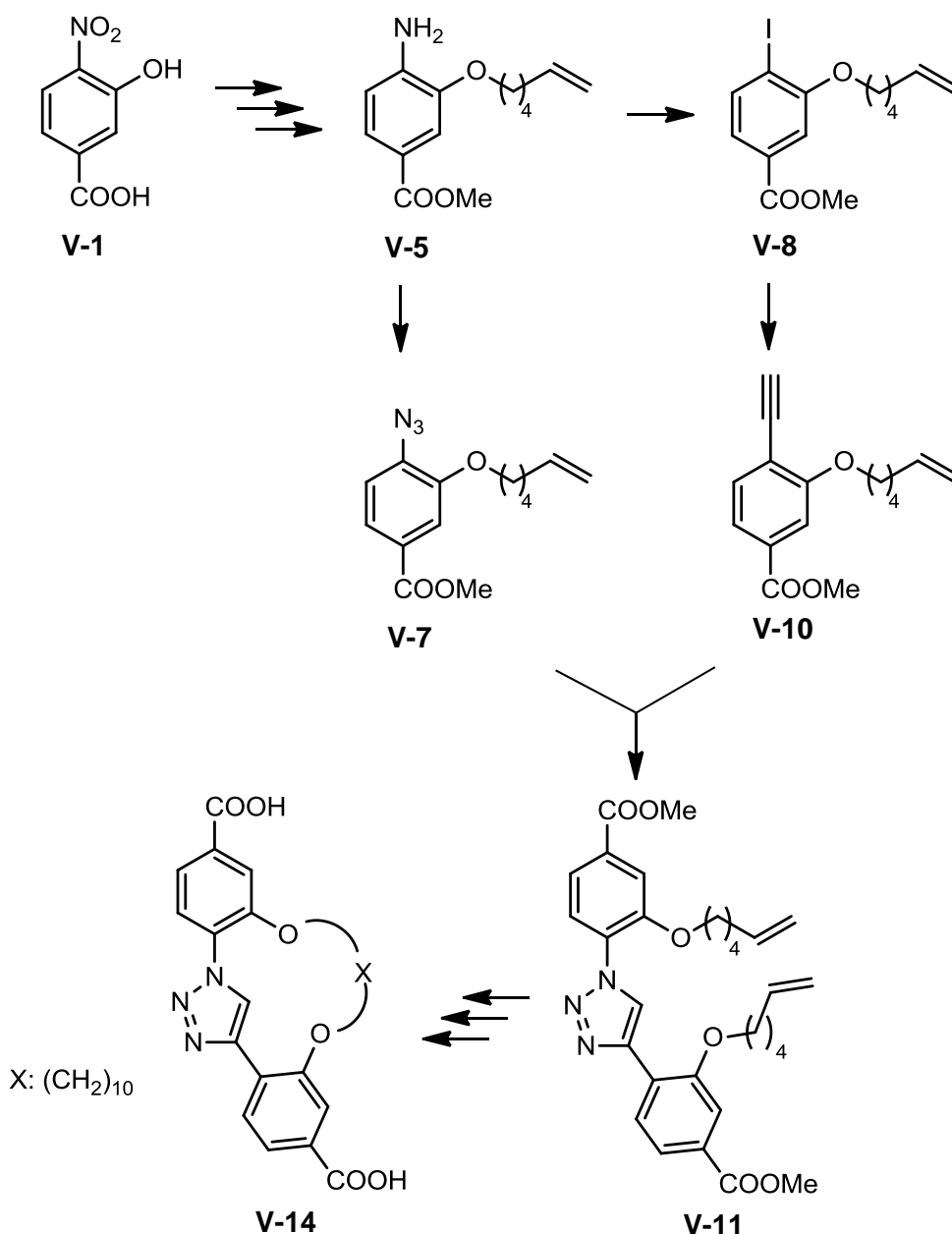


Abb. 6.1: Übersichtsschema zur Synthese des Triazols **V-14** im Gramm-Maßstab.

Als weiteres Mechanophor wurde ein Cyclobutan synthetisiert, mit dem Ziel, eine eindeutig lokalisierbare mechanochemische Cycloreversion zu erzeugen. Aufgrund der Möglichkeit eines Cyclobutans vier verschiedene Substituenten zu binden, konnten sowohl die zur Anbindung benötigten Carboxyl-Gruppen als auch die Sicherheitsleine direkt an das Cyclobutan und damit an das Mechanophor gebunden werden. Als Sicherheitsleinen wurden Triethylenglykol (**M-2a**) und Hexaethylenglykol (**M-2b**) verwendet (s. Abb. 6.1), sodass zwei verschiedene Cyclobutan-Systeme in jeweils vier Syntheseschritten für AFM-Messungen hergestellt wurden.

Die [2+2]-Cycloaddition mit der kurzen Triethylenglykol-Kette war gut durchführbar. Die längere Kettenlänge des Hexaethylglykols (**M-2b**) sorgte zunächst für Probleme in der photochemischen [2+2]-Cycloaddition. Diese konnten aber durch Verwendung von Lithium-Ionen als Templat behoben werden.

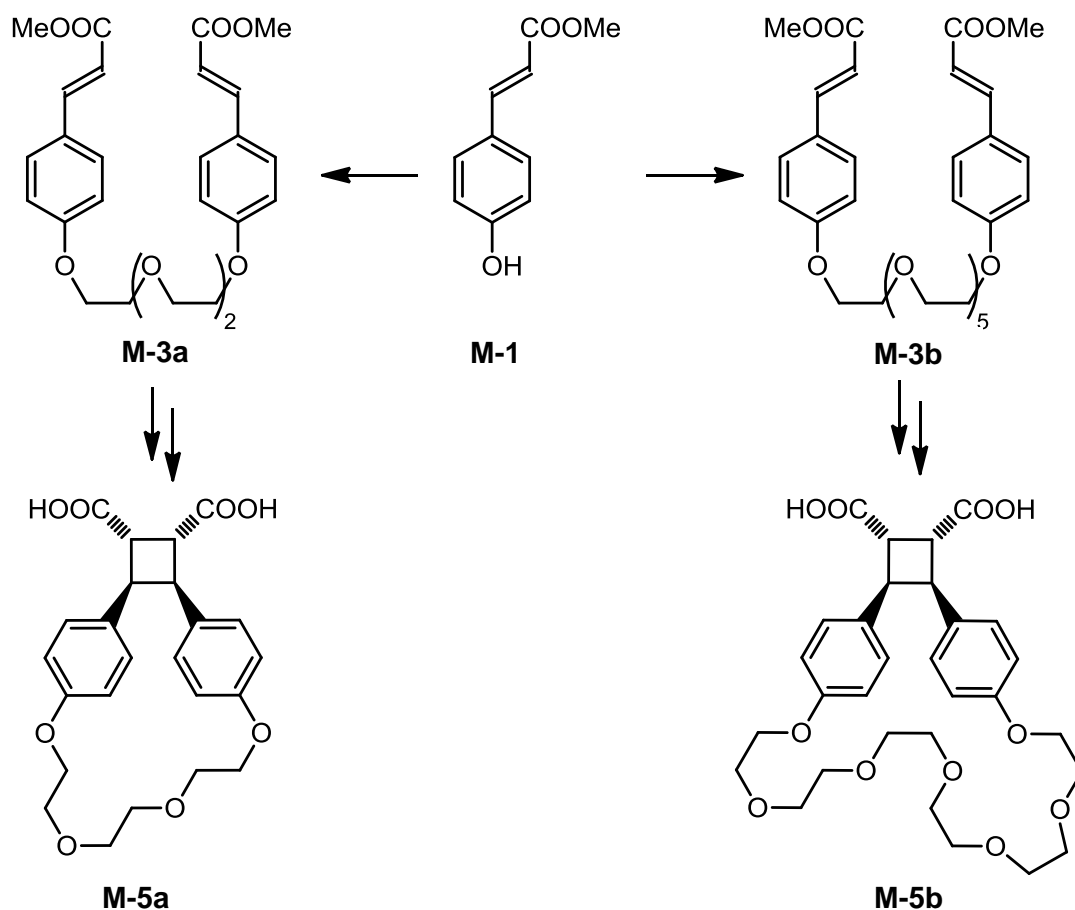


Abb. 6.2: Übersichtsschema zur Synthese der beiden hergestellten Cyclobutane **M-5a** und **M-5b**.

Mit beiden Cyclobutan-Systemen **M-5a** und **M-5b** konnten AFM-Messungen durchgeführt werden. Beide Systeme zeigten Doppelabrisse und damit eine eindeutig lokalisierte [2+2]-Cycloreversion. Die Sicherheitsleinen unterscheiden sich in der Länge um knapp einen Nanometer. Dieser Längenunterschied konnte auch im AFM detektiert werden. Dadurch bestätigte sich, dass die jeweiligen Längenzuwächse auf die Öffnung der verschieden großen Makrocyclen zurück geführt werden können.

Hamilton-Rezeptoren:

In dieser Arbeit konnten drei neue Hamilton-Rezeptoren synthetisiert werden, die sich alle zur Anbindung im AFM eignen. Hierfür wurde die 5-Position der Isophthalsäure-Einheit substituiert, so dass der Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **13**, der Carbonsäure-tragende Hamilton-Rezeptor **18** und der Amino-Hamilton-Rezeptor **21** erhalten wurden. Als löslichkeitsfördernde Reste wurden Ethylhexyl-Gruppen verwendet. Alle Hamilton-Rezeptoren konnten im hundert Milligramm- bis Gramm-Maßstab synthetisiert werden.

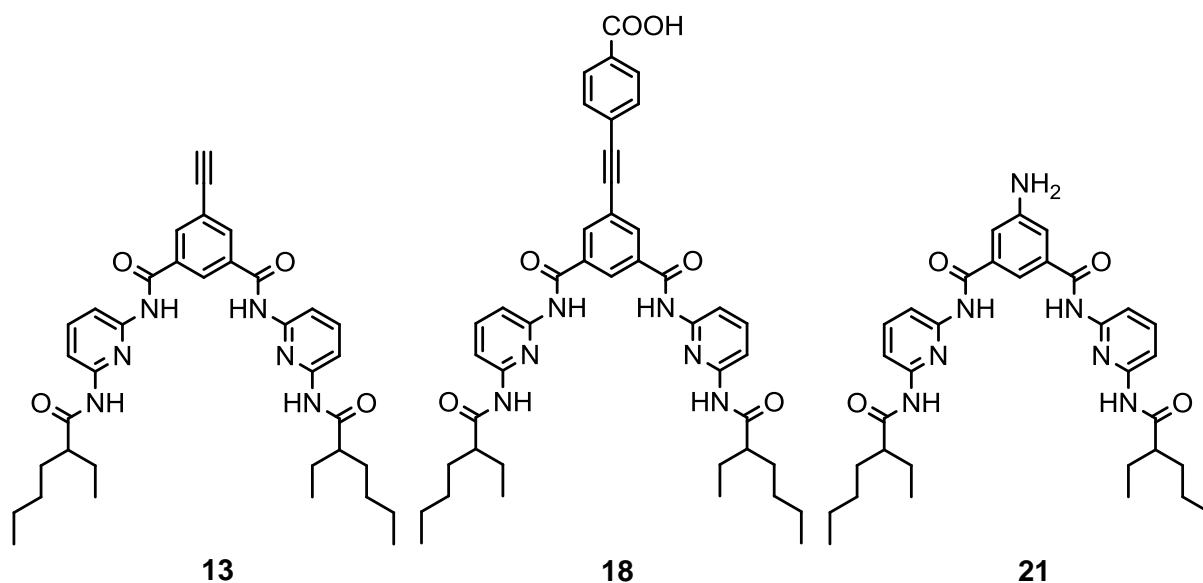


Abb. 6.3: Hamilton-Rezeptoren mit Alkin-, Amino- und Carboxyl-Substituenten.

Außerdem wurde ein Hamilton-Rezeptor-Dimer **35** zur Verwendung im AFM oder für supramolekulare Anwendungen, wie die Bildung von Dendrimeren, synthetisiert. Hierfür wurde 1,4-Diethynylbenzol (**34**) mit dem Iod-Hamilton-Rezeptor **11** in einer Sonogashira-Reaktion umgesetzt.

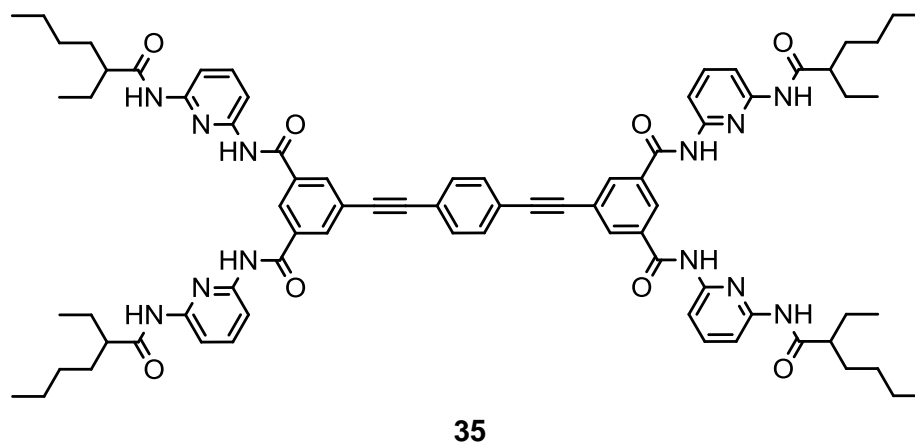


Abb. 6.4: Hamilton-Rezeptor-Dimer **35**.

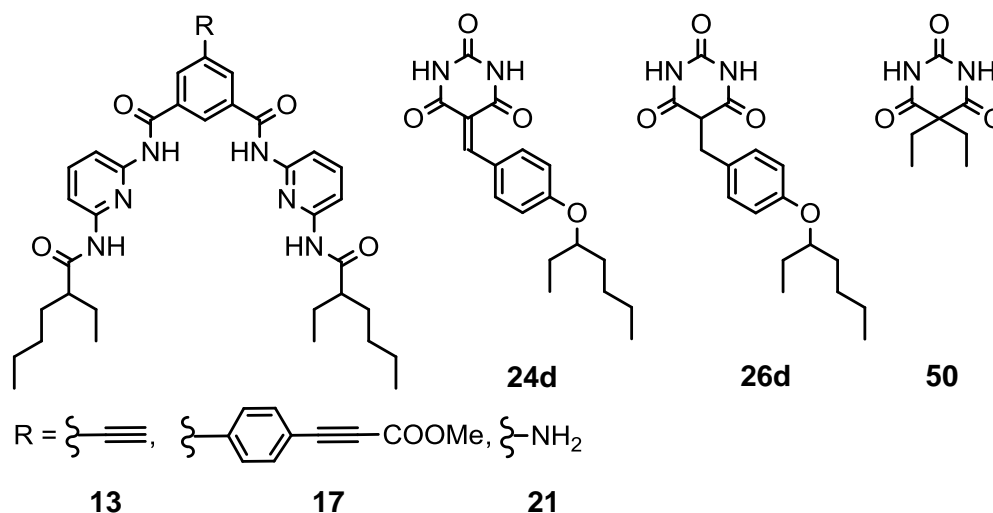


Abb. 6.7: Verschiedene Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivate, deren Assoziationsverhalten durch ^1H -NMR-Titration und ITC-Messungen bestimmt wurde.

Für alle drei Hamilton-Rezeptoren konnten durch ^1H -NMR-Titration mit 5,5-Diethylbarbitursäure (**50**) Assoziationskonstanten im erwarteten Bereich von $25000\text{--}55000\text{ M}^{-1}$ bestimmt werden. Dabei liegen die Werte der Alkynyl-substituierten und Ester-tragenden Hamilton-Rezeptoren **13** und **17** vergleichbar hoch, während die Assoziationskonstante des Amino-Hamilton-Rezeptors **21** geringer ist.

Die durch ITC-Messungen bestimmten Werte sind nicht mit den durch ^1H -NMR-Titration bestimmten Werten vergleichbar, sie sind deutlich geringer ($4000\text{--}14000\text{ M}^{-1}$). Durch mehrere Experimente zeigte sich, dass Hamilton-Rezeptoren Dimere bilden, für deren Aufbrechen zunächst Energie benötigt wird. In der ITC spielt es also eine entscheidende Rolle, ob Hamilton-Rezeptoren oder Barbitursäure-Derivate hinzugetropft werden.

Die Komplexbildung der Ethylhexyl-substituierten Barbitursäure-Derivate **24d** und **26d** wurde ebenfalls in der ITC untersucht. Hier zeigte die Benzylidenbarbitursäure **24d** mit Werten von $45000\text{--}54000\text{ M}^{-1}$ eine deutliche bessere Komplexbildung als die Benzylbarbitursäure **26d** mit $3000\text{--}8000\text{ M}^{-1}$. Eine Erklärung hierfür kann die erhöhte Elektronendichte im Barbitursäure-Ring von **24d** sein, die durch Konjugation mit dem Benzyl-Ring entstehen könnte.

7 Ausblick

In dieser Arbeit wurden unter anderem Mechanophore wie ein Triazol und Cyclobutane in Makrocyclen eingebaut, um im AFM vermessen zu werden. Dabei waren Sicherheitsleinen in die Makrocyclen eingebunden, damit die gewünschten Cycloreversionen von anderen Bindungsbrüchen unterschieden werden konnten. Eine mechanochemische Cycloreversion konnte so für die Cyclobutane lokalisiert werden. Durch die gemessenen Kräfte lassen sich Rückschlüsse auf die Stärken der gebrochenen Bindungen ziehen.

Das Konzept der Sicherheitsleine ist auch auf andere Systeme übertragbar. Um mehr Doppelabrisse, und damit lokalisierte Bindungsbrüche, im AFM detektieren zu können, sollte man zu schwächeren kovalenten Bindungen übergehen. Die Disulfid-Bindung beispielsweise ist schwächer und nimmt bei der Bildung von tertiären Proteinstrukturen eine wichtige Rolle ein.^[13] WITA untersuchte bereits im AFM die Kinetik von mechanisch induzierten Disulfidbrüchen.^[105] Darauf basierend unternahm SCHULLER in ihrer Masterarbeit erste Versuche, Disulfide in eine dem Triazol-System ähnlichen Makrocyclen zu integrieren, um so lokalisiert vorliegende Disulfidbrücken untersuchen zu können.^[106] Die Synthesen solcher Disulfid-Systeme sind Teil aktueller Arbeiten.^[107]

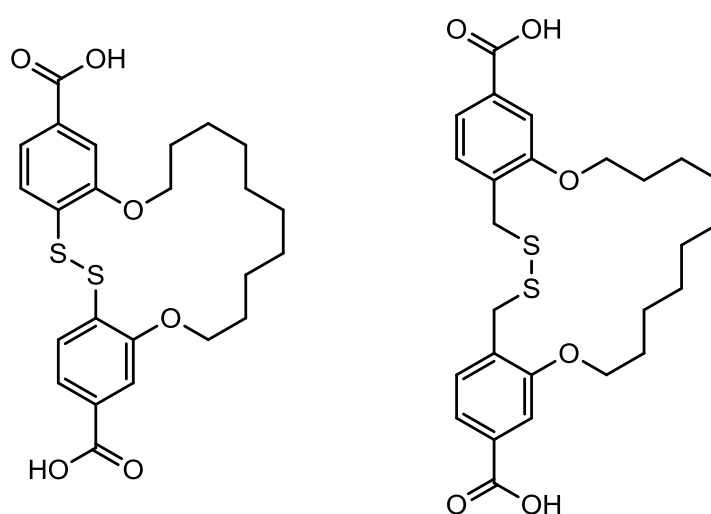


Abb. 7.1: Makrocyclen mit Disulfidbrücken aus aktuellen Arbeiten von SCHULLER.

Auch koordinative Bindungen sind in der Regel schwächer als kovalente Bindungen. Entsprechend brechen sie auch leichter, weshalb mehr Bindungsbrüche im AFM detektierbar sein sollten. Trotzdem ist das Sicherheitsleinenkonzept weiterhin sinnvoll, um den Bruch der koordinativen Bindung vom Abreißen der Silan-Anker unterscheiden zu können. Interessant wären hier beispielsweise Ferrocen-Komplexe, da über deren mechanochemisches Verhalten kaum etwas bekannt ist. Bisher wurden Ferrocen-Komplexe im AFM nur auf ihr

elektrochemisches Verhalten oder als Gast-Verbindungen, die von β -Cyclodextrinen komplexiert wurden, untersucht.^[108,109]

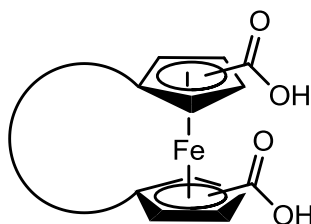


Abb. 7.2: Ferrocen mit Sicherheitsleine und zwei Carboxyl-Gruppen zur Anbindung im AFM.

Eine mögliche Synthese sollte sich relativ einfach gestalten, da an die Cyclopentadiene sowohl die Sicherheitsleine als auch die funktionellen Gruppen zur Anbindung gebunden werden können. Neben den Ferrocen-Komplexen könnten auch andere Metall-Komplexe, z. B. Bipyridine, die Kupfer(I) binden können, oder Terpyridine, die Eisen(II) binden können, vermessen werden. Auch hier ist bisher wenig bekannt.

Zu den schwächeren Bindungen gehören auch Wasserstoffbrückenbindungen, die große Anwendung im Bereich der Supramolekularen Chemie finden. Für mechanochemische Untersuchungen solcher Wasserstoffbrücken-gebundenen Wirt-Gast-Systeme gibt es allerdings nur wenige Beispiele. In dieser Arbeit wurden deshalb Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivate synthetisiert. Für die mechanochemischen Untersuchungen im AFM sollten allerdings nur diejenigen Systeme vermessen werden, die am stärksten miteinander assoziieren. Die Systeme sind dynamisch und könnten deshalb bereits während einer Messung, unabhängig von der angelegten Kraft, brechen. Auf der NMR-Zeitskala können die meisten gebundenen Komplexe nicht von den freien Systemen unterschieden werden (vgl. Kap. 5). Dies gilt auch für die Komplexe zwischen Hamilton-Rezeptoren und Barbitursäure-Derivaten. Erst bei tieferen Temperaturen sind die jeweiligen Formen aufgrund der langsameren Komplexierungs-Dekomplexierungs-Geschwindigkeiten voneinander getrennt messbar. Deshalb sollten vermutlich die AFM-Messungen bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden. Die benötigten Temperaturen können in Temperatur-abhängigen NMR-Experimenten bestimmt werden.

Die eigenen ^1H -NMR-Titrations und ITC-Messungen haben bereits gezeigt, dass Benzylidenbarbitursäure-Derivate **24** stärker binden als Benzylbarbitursäure-Derivate **26**. Alternativ könnten auch Isocyanursäure-Derivate synthetisiert und verwendet werden, da diese auch sehr starke Komplexe eingehen können. Auch der Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptor **13** oder der Carboxyl-tragende Hamilton-Rezeptor **18** sollten aufgrund ihrer starken Bindeeigenschaften verwendet werden.

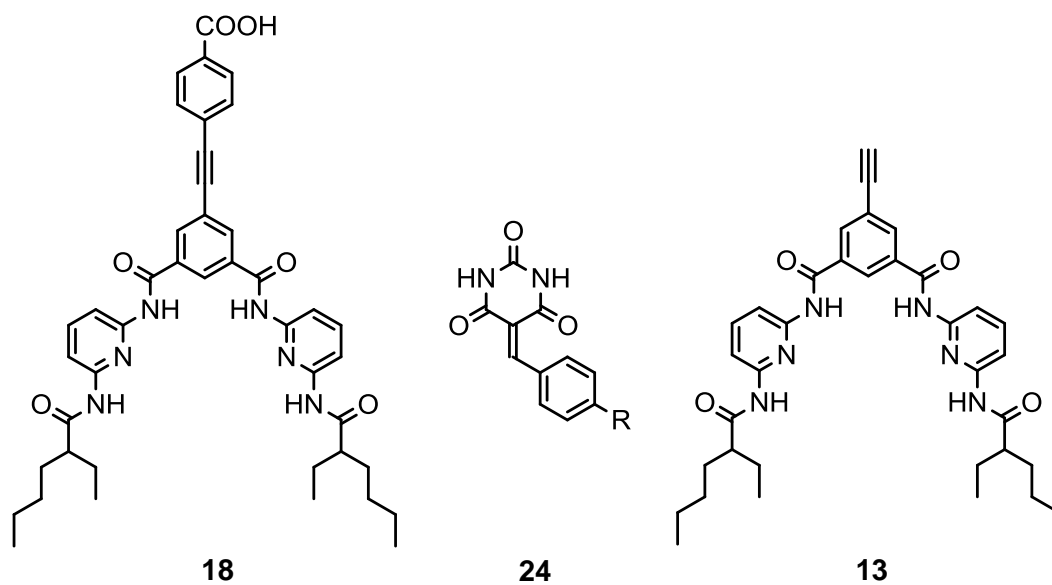


Abb. 7.3: Für AFM-Messungen zu verwendende Hamilton-Rezeptoren **18** und **13** sowie Benzylidenbarbitursäure-Derivat **24**.

EXPERIMENTELLER TEIL

8 Hinweise zum experimentellen Teil

8.1 Geräte

8.1.1 Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunktbestimmungsgerät der Fa. Gallenkamp.

8.1.2 IR-Spektroskopie

Spectrum 100 FT-IR-Spectrometer, Fa. Perkin Elmer.

Die Messungen wurden unter Verwendung einer Golden-Gate-Diamond-ATR-Einheit A531-G im Reflektionsverfahren gemessen.

8.1.3 NMR-Spektroskopie

FT-NMR-Spektrometer DRX 500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz), Fa. Bruker.

FT-NMR-Spektrometer Avance 600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz), Fa. Bruker.

Die Spektren wurden bei 300 K gemessen. Bei Dimethylsulfoxid (DMSO-d_6) als Lösungsmittel diente das Signal des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels als Referenz. Bei deuteriertem Chloroform (CDCl_3) wurde Tetramethylsilan (TMS) als Referenz genutzt. Das deuterierte Chloroform wurde über basisches Aluminiumoxid filtriert, wenn die Verbindung säureempfindlich war.

Die Bezeichnungen s, d, t, q und quint. beziehen sich im ^1H -NMR auf die Signalförmungen Singulett, Dublett, Triplett, Quartett und Quintett. Im ^{13}C -NMR geben sie den Strukturtyp des Kohlenstoffatoms an (s: primär, d: sekundär, t: tertiär, q: quartär). Die Zuordnung der Signale erfolgte durch den Vergleich mit Literaturspektren oder durch die Verwendung zweidimensionaler Messmethoden (COSY, HSQC, HMBC) sowie DEPT-Spektren.

Folgende Abkürzungen wurden bei der Auswertung der NMR-Spektren verwendet:

Ar = Aryl Py = Pyridin Et = Ethyl

Diastereomere wurden nicht getrennt von einander ausgewertet, da das Diastereomeren-Verhältnis für diese Arbeit nicht von Bedeutung ist. Diastereomere Protonen werden mit a und b im Index kenntlich gemacht.

8.1.4 Massenspektrometrie

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan (Elektronen- und chemische Ionisation).

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan (Elektronen- und chemische Ionisation).

Die Elektronen-Ionisation (EI) erfolgte bei 70 eV. Zur Chemischen Ionisation (CI) wurde Isobutan verwendet.

Massenspektrometer AccuTOF GCV 4G, Fa. Jeol (Elektronen-Ionisation, HRMS).

GC-MS HP 5890 mit HP 5971A MSD, Säule: Agilent Technologies Inc. HP-1MS, Programm: solvent delay 90 s, 60 °C, 2 min → 200 °C, mit 20 °C / min, 10 °C / min → 250 °C, 5 min.

ESI-Massenspektrometer Mariner™ 5280, Fa. Applied Biosystems (ESI+).

TLC-Massenspektrometer, Expression CMS L, Fa. Advion (ESI+ und ESI-).

MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III, Fa. Bruker Daltronics (Beschleunigungsspannung: 19 kV, Wellenlänge des Ionisationslasers: 337 nm, Matrix: CI-CCA).

Große Moleküle zeigen im MALDI- und ESI-Spektrum im Vergleich zum Molekulargewicht teilweise aufgerundete und teilweise abgerundete Werte für m/z .

8.1.5 Elementaranalysen

Euro-EA, Elemental Analyzer, Fa. EuroVector, Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

8.1.6 Isotherme Titrationskalorimetrie

VP-ITC-Mikrokalorimeter, Fa. GE Healthcare.

Für die Datenauswertung wurde Origin 7 SR 2 (OriginLab Corp.) verwendet.

8.2 Chemikalien

Die im Folgenden aufgelisteten Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung zur Synthese oder als Trocknungsmittel eingesetzt.

Chemikalien	Reinheit	Bezugsquelle
L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid	97 %	Fa. TCI
Barbitursäure	99 %	Fa. Alfa Aesar
Benzaldehyd	99 %	Fa. Merck
Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid	98 %	Fa. Fluka
1-Brom-2-ethylhexan	95 %	Fa. ABCR
Calciumhydrid	95 %	Fa. Sigma-Aldrich
Cäsiumcarbonat	99.9 %	Fa. Acros
5-Chlorpent-1-in	98 %	Fa. Acros
2-Ethylhexanoylchlorid	≥99 %	Fa. Merck
2,6-Diaminopyridin	98 %	Fa. Alfa Aesar
1,6-Dibromhexan	96 %	Fa. Agilent
1,4-Dibrompentan	>95 %	Fa. TCI
1,4-Diiodbenzol	99 %	Fa. Alfa Aesar

Chemikalien	Reinheit	Bezugsquelle
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	99.8 %	Fa. Acros
4-Formylbenzoesäure	96 %	Fa. Acros
4-Hydroxybenzaldehyd		Fa. Schuchardt
5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester	98 %	Fa. Fluka
4-Iodbenzoesäuremethylester	98 %	Fa. ABCR
Kupfer(I)-iodid	99.5 %	Fa. Grüssing
Lithiumaluminiumhydrid	95 %	Fa. Acros
Lithiumhydroxid-Monohydrat	98 %	Fa. Sigma-Aldrich
Magnesiumsulfat	99 %	Fa. Grüssing
Malonsäurediethylester	98 %	Fa. Merck
Natrium (Dispersion in Paraffin)	30-35 %	Fa. Merck
Natriumborhydrid	98 %	Fa. ABCR
Natriumchlorid	99.5 %	Fa. Grüssing
Natriumhydrid (in Mineralöl)	60 %	Fa. Sigma-Aldrich
Natriumsulfat	99 %	Fa. Grüssing
4-Nitrobenzaldehyd	99 %	Fa. VWR
5-Nitroisophthalsäure	98 %	Fa. ABCR
Phosphorpentoxid	reinst	Fa. Merck
Platin(IV)-oxid	99.95 %	Fa. ABCR
Salzsäure	37 %	Fa. Grüssing
Tetrabutylammoniumfluorid	99 %	Fa. ABCR
Thionylchlorid	99 %	Fa. Merck
Triethylamin	99.5 %	Fa. Merck
Trimethylsilylacetylen	98 %	Fa. ABCR

5-Iodisophthalsäure (**10**) wurde von Jens Eckelmann zur Verfügung gestellt.

8.3 Lösungsmittel

Im Folgenden sind die verwendeten Lösungsmittel aufgelistet. Mit Ausnahme von *N,N*-Dimethylformamid und Triethylamin wurden alle Lösungsmittel vor Gebrauch destillativ gereinigt. Wenn erforderlich, wurden die Lösungsmittel mit dem erwähnten Trockenmittel erhitzt und anschließend abdestilliert. Durch Filtration über basisches Aluminiumoxid wurden säurefreie Lösungsmittel erhalten.

Lösungsmittel	Trockenmittel	Reinheit	Bezugsquelle
Aceton	Phosphorpentoxid	technisch	Fa. Biesterfeld
Chloroform	Phosphorpentoxid	reinst	Fa. Biesterfeld
Cyclohexan		≥99.7 %	Fa. Sigma-Aldrich
Dichlormethan	Calciumhydrid	reinst	Fa. Biesterfeld
Diethylether	Natrium/Benzophenon	reinst	Fa. Biesterfeld
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	wasserfr. vom Hersteller	99.8 %	Fa. Sigma-Aldrich
Essigsäureethylester		techn.	Fa. Biesterfeld
Ethanol	Natrium	99 %	Fa. Walter-CMP
Methanol		techn.	Fa. Biesterfeld
<i>n</i> -Pentan		techn.	Fa. Biesterfeld
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid/ Triphenylmethan	reinst	Fa. Merck

8.4 Adsorbentien und Trockenmittel

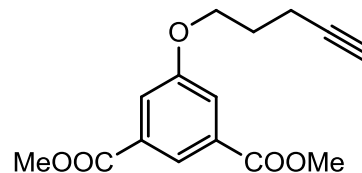
Adsorbenz bzw. Trockenmittel	Bezugsquelle
Kieselgel (0.040-0.063 mm)	Fa. Macherey-Nagel
Basisches Aluminiumoxid	Fa. Macherey-Nagel
Celite®-Filter Gel	Fa. Merck
DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F ₂₅₄	Fa. Merck

9 Synthesen

9.1 Alkynyl-substituierte Hamilton-Rezeptoren 3→8 und 11→13

5-(Pent-4-in-1-yloxy)isophthalsäuredimethylester (3)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (1.47 g, 36.8 mmol; 60 %ige Dispersion in Mineralöl) in wasserfr. *N,N*-Dimethylformamid (100 mL) suspendiert und die Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (**1**, 3.00 g, 14.3 mmol) hinzugefügt und für 20 min in der Kälte gerührt. Gelöst in *N,N*-Dimethylformamid (1.30 mL) wurde 5-Chlorpent-1-in (**2**, 2.20 mL, 21.1 mmol) hinzugetropft. Die Lösung wurde erst auf Raumtemp. erwärmt und anschließend für 16 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden zur Phasentrennung Wasser und Diethylether (je 100 mL) hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde mit Essigsäureethylester und Diethylether (je 80 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1, $R_f = 0.44$) wurde das gewünschte Produkt als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 2.90 g (10.5 mmol, 73 %).

Schmelzpunkt: 59 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3352$ (C≡C-H), 2956, 2921, 2853 (aliph. C-H), 1700 (C=O), 1597 (arom. C=C), 1428 (C-H), 1264 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.27$ (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 7.76 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 4.17 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.94 (s, 6 H, COOCH_3), 2.43 (td, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.04 (tt, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2CH_2), 1.98 (t, $^4J = 2.6$ Hz, 1 H, $\text{C}\equiv\text{CH}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2$ (s, COOCH_3), 159.0 (s, Ar-C-5), 131.8 (d, Ar-C-1,3), 123.1 (s, Ar-C-2), 119.8 (d, Ar-C-4,6), 83.1 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.1 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 66.7 (t, OCH_2), 52.5 (q, COOCH_3), 28.0 (t, OCH_2CH_2), 15.1 (t, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) ppm.

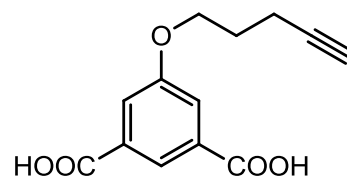
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (11) $[\text{M}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 277 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.28) ber.: C 65.21, H 5.84;
 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ (278.09) ber.: C 64.78, H 5.87;
 gef.: C 64.68, H 6.23.

5-(Pent-4-in-1-yloxy)isophthalsäure (4)

In einer Mischung aus Tetrahydrofuran (25 mL), Wasser und Methanol (je 10 mL) wurden 5-(Pent-4-in-1-yloxy)isophthalsäuredimethylester (**3**, 2.83 g, 10.2 mmol) und Lithiumhydroxid-Monohydrat (870 mg, 20.5 mmol) gelöst. Die Lösung wurde für



20 h bei Raumtemp. gerührt und im Anschluss i. Vak. eingengt. Salzsäure (2 M) wurde hinzugetropft, bis kein Feststoff mehr ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und wenig Cyclohexan gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Dicarbonsäure **4** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.25 g (9.10 mmol, 89 %).

Schmelzpunkt: 220 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3298 (O-H), 2831 (aliph. C-H), 1687 (C=O), 1595 (arom. C=C), 1429 (C-H), 1278 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.28 (br. s, 2 H, COOH), 8.07 (t, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 7.64 (d, 4J = 1.4 Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 4.14 (t, 3J = 6.2 Hz, 2 H, OCH₂), 2.81 (t, 4J = 2.6 Hz, 1 H, C≡CH), 2.35 (td, 3J = 7.1 Hz, 4J = 2.6 Hz, 2 H, CH₂C≡CH), 1.80 (tt, 3J = 6.3 Hz, 3J = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 166.8 (s, COOH), 159.1 (s, Ar-C-5), 133.1 (d, Ar-C-1,3), 122.7 (s, Ar-C-2), 119.5 (d, Ar-C-4,6), 84.0 (s, C≡CH), 72.1 (d, C≡CH), 67.1 (t, OCH₂), 28.0 (t, OCH₂CH₂), 14.9 (t, CH₂C≡CH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 (100) [M-C₅H₆]⁺.

TLC-MS (ESI negative mode, DCM/MeOH 4:1): m/z = 247 [M-H]⁻, 269 [M-2 H+Na]⁻, 285 [M-2 H+K]⁻.

Elementaranalyse: C₁₃H₁₂O₅ (248.23)

ber.: C 62.90, H 4.87;

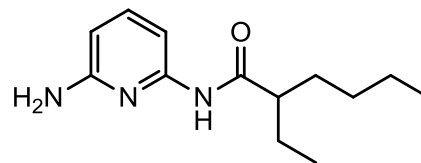
C₂₆H₂₉N₃O₆•0.1 H₂O (250.03)

ber.: C 62.45, H 4.92;

gef.: C 62.20, H 4.85.

N-(6-Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanamid (7)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden in wasserfr. Tetrahydrofuran (50 mL) 2,6-Diaminopyridin (**5**, 3.25 g, 29.8 mmol) und Triethylamin (4.35 mL, 29.8 mmol) gelöst und die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Bei 0 °C wurde



2-Ethylhexanoylchlorid (**6**, 5.36 mL, 31.3 mmol), gelöst in wasserfr. Tetrahydrofuran (5 mL), über 1 h langsam hinzugetropft. Die Lösung wurde zunächst für 3 h bei 0 °C und anschließend für 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1; R_f = 0.45) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.89 g (25.0 mmol; 84%)

(Lit.^[26]: 54%).

Schmelzpunkt: 100 °C

(Lit.^[26]: 102 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Py-*H*-3), 7.57 (br. s, 1 H, Py-NH), 7.45 (t, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Py-*H*-4), 6.25 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Py-*H*-5), 4.28 (br. s, 2 H, Py-NH₂), 2.11-2.02 (m, 1 H, COCH), 1.75-1.65 (m, 2 H, COCHCH₂CH₃), 1.59-1.45 (m, 2 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35-1.27 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.88 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

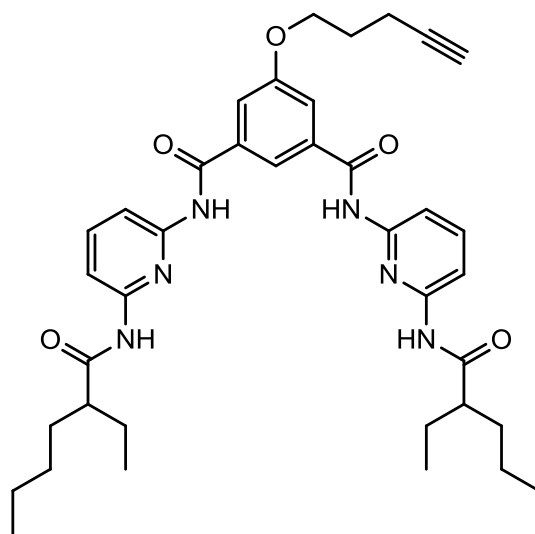
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.5 (s, COCH), 157.0 (s, Py-C-6), 149.8 (s, Py-C-2), 140.2 (d, Py-C-4), 104.2 (d, Py-C-5), 103.3 (d, Py-C-3), 51.0 (d, CH), 32.5 (t, CHCH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 22.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.1 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺, 235 (20) [M+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 236 (100) [M+H]⁺.

***N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-(pent-4-in-1-yloxy)-isophthalsäure-diamid (**8**)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 5-(Pent-4-in-1-yloxy)isophthalsäure (**4**, 1.10 g, 4.43 mmol) in Thionylchlorid (20 mL) suspendiert, und *N,N*-Dimethylformamid (40 µL) wurde hinzugefügt. Die Suspension wurde zunächst für 1 h zum Rückfluss erhitzt, danach für 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Thionylchlorid wurde i. Vak. destillativ entfernt und *N*-(Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanamid (**7**, 2.09 g, 8.87 mmol), gelöst in Dichlormethan (20 mL), wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und nach



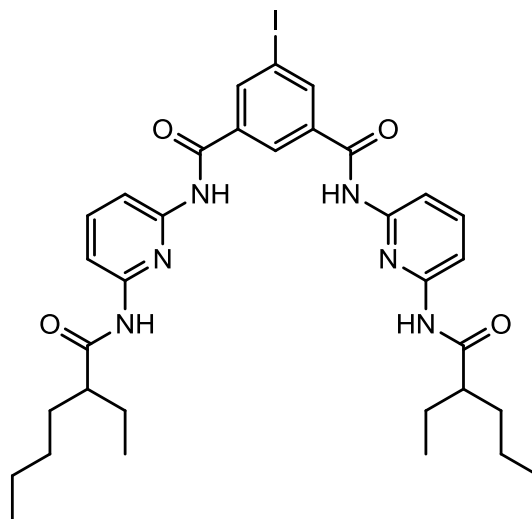
10 min wurde tropfenweise Triethylamin (3.60 mL, 26.0 mmol) hinzugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde für 2 d bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, Dichlormethan (30 mL) und Salzsäure (30 mL, 0.1 M) wurden zur Phasentrennung hinzugegeben und die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Trotz mehrmaliger säulen-chromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1, $R_f = 0.45$) konnte das Produkt nicht vollständig rein erhalten werden. Ein gelblicher Feststoff wurde erhalten.

Ausbeute: 1.54 g (2.26 mmol, 51 %).

MS (ESI, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$): $m/z = 683$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N,N*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-iodisophthalsäurediamid (11)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 5-Iodisophthalsäure (**10**, 2.60 g, 8.90 mmol) in Thionylchlorid (40 mL) suspendiert, und *N,N*-Dimethylformamid (40 μ L) wurde hinzugefügt. Die Suspension wurde für 1 h zum Rückfluss erhitzt, danach wurde das Thionylchlorid destillativ entfernt. Bei Raumtemp. wurde *N*-(Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanamid (**7**, 5.00 g, 21.3 mmol), gelöst in Dichlormethan (60 mL), hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und nach 10 min wurde tropfenweise



Triethylamin (7.00 mL, 50.0 mmol) hinzutropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde für 19 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, Dichlormethan (80 mL) und Salzsäure (80 mL, 0.1 M) wurden zur Phasentrennung dazu gegeben und die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 60 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (80 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1, R_f = 0.56) konnte das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 4.85 g (6.68 mmol; 75%).

Schmelzpunkt: 127-129 °C

(Lit.^[26]: 130-132 °C).

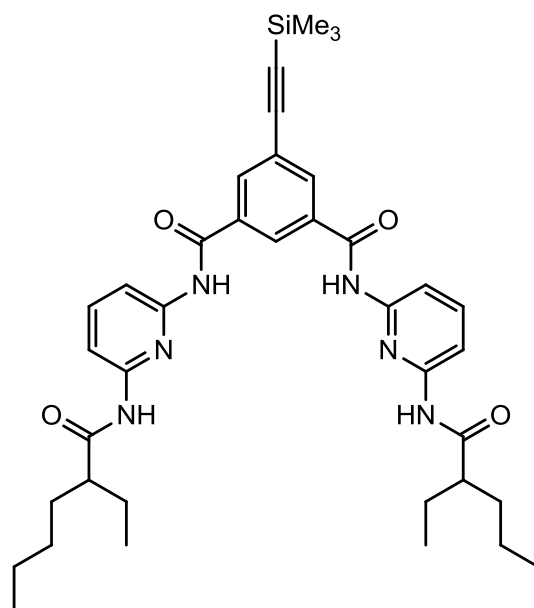
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.40-8.36 (m, 3 H, Ar-*H*-2,4,6), 8.01, 7.97 (2xd, 3J = 8.5 Hz, 4 H, Py-*H*-3,5), 7.93 (br. s, 2 H, CHCONH), 7.73 (t, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Py-*H*-4), 2.19 (m_c, 2 H, COCH), 1.77-1.68 (m, 4 H, CHCH₂CH₃), 1.62-1.49 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35-1.28 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.97 (t, 3J = 7.2 Hz, 6 H, CHCH₂CH₃), 0.87 (m, 3J = 7.2 Hz, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.9 (s, COCH), 162.9 (s, Ar-CONH), 149.8 (s, Py-C-2), 148.9 (s, Py-C-6), 141.0 (d, Py-C-4), 139.6 (d, Ar-C-2), 136.3 (s, Ar-C-1,3), 125.1 (d, Ar-C-4,6), 110.5 (d, Py-C-3), 109.7 (d, Py-C-5), 94.9 (s, Ar-C-5), 50.8 (d, CH), 32.4 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.2 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

TLC-MS (ESI positive mode, DCM/MeOH 4:1): m/z = 727 [M-H]⁺, 749 [M+Na]⁺.

***N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-(5-trimethylsilylethynyl)isophthalsäurediamid (12)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden in wasserfr. Tetrahydrofuran (6 mL) *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-iodisophthalsäurediamid (**11**, 500 mg, 689 μmol) und Trimethylsilylacetylen (120 μL , 827 μmol) gelöst. Im Gegenstrom wurden Kupfer(I)-iodid (4.0 mg, 20 μmol), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (14.5 mg, 21.0 μmol) und Triethylamin (300 μL , 216 μmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 3 d bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden Wasser und Essigsäureethylester (je 10 mL) zur Phasentrennung hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde zweimal mit



Essigsäureethylester (je 10 mL) extrahiert und die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1; $R_f = 0.32$) wurde ein gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 390 mg (546 μmol ; 79%).

Schmelzpunkt: 128 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3298$ (N-H), 2959, 2927, 2857 (aliph. C-H), 2366 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1582, 1508 (arom. $\text{C}=\text{C}$), 1442 (C-H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (t, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 8.38 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.16 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 8.03 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 4 H, Py-*H*-3,5), 7.78 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Py-*H*-4), 7.70 (br. s, 2 H, CHCONH), 2.17 (m_c , 2 H, COCH), 1.78-1.68 (m, 4 H, COCHCH₂CH₃), 1.63-1.50 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.38-1.29 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 6 H, CHCH₂CH₃), 0.91-0.88 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.09 (s, 9 H, SiCH₃) ppm.

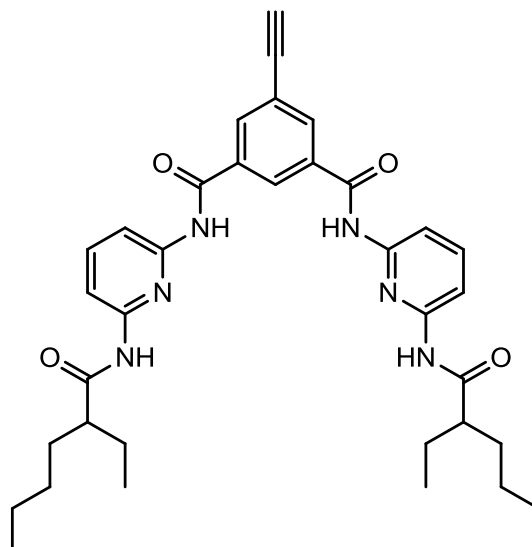
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.7$ (s, COCH), 163.4 (s, Ar-CONH), 149.7 (s, Py-C-2), 149.1 (s, Py-C-6), 141.1 (d, Py-C-4), 135.0 (s, Ar-C-1,3), 133.7 (d, Ar-C-4,6), 125.6 (s, Ar-C-2), 125.2 (s, Ar-C-5), 110.3 (d, Py-C-3), 109.7 (d, Py-C-5), 102.3 (s, Ar-C \equiv C), 98.1 (s, Ar-C \equiv C), 50.9 (d, CH), 32.4 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, CHCH₂CH₃), 0.1 (q, Si-CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 698 $[M+H]^+$, 720 $[M+Na]^+$, 760 $[M+H+Na+K]^+$.

Elementaranalyse: $C_{39}H_{52}N_6O_4Si$ (696.95) ber.: C 67.21, H 7.52, N 12.06;
 $C_{39}H_{52}N_6O_4Si \cdot 0.57 C_4H_8O_2$ (747.17) ber.: C 66.36, H 7.63, N 11.25;
 gef.: C 66.74, H 7.91, N 10.86.

***N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-(5-ethynyl)isophthalsäurediamid (13)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-(5-trimethylsilyl-ethynyl)isophthalsäurediamid (**12**, 300 mg, 431 μ mol) in Chloroform (10 mL, über basischem Aluminiumoxid filtriert) gelöst und Tetrabutylammoniumfluorid (220 mg, 855 μ mol) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde für 17 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 mL) zur Phasentrennung hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Chloroform (je 8 mL) extrahiert und die org.



Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingeengt und nach Filtration über Kieselgel und vollständigem Entfernen des Lösungsmittels wurde das gewünschte Produkt als oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 215 mg (344 μ mol; 80 %).

Schmelzpunkt: 118 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3285 (N-H), 2959, 2930, 2864 (aliph. C-H), 2174 (C \equiv C), 1668 (C=O), 1583, 1507 (arom. C=C), 1443 (C-H) cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.43 (t, 4J = 1.6 Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 8.37 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.19 (d, 4J = 1.7 Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 8.03 (d, 3J = 8.1 Hz, 4 H, Py-*H*-3,5), 7.78 (t, 3J = 8.1 Hz, 2 H, Py-*H*-4), 7.70 (br. s, 2 H, CHCONH), 3.25 (s, 1 H, C \equiv CH), 2.17 (m_c , 2 H, COCH), 1.77-1.69 (m, 4 H, COCHCH₂CH₃), 1.61-1.50 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36-1.30 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, CHCH₂CH₃), 0.91-0.87 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 174.7 (s, COCH), 163.3 (s, Ar-CONH), 149.7 (s, Py-C-2), 149.0 (s, Py-C-6), 141.1 (d, Py-C-4), 135.3 (s, Ar-C-1,3), 133.9 (d, Ar-C-4,6), 125.9 (s, Ar-C-2), 124.2 (s, Ar-C-5), 110.4 (d, Py-C-3), 109.6 (d, Py-C-5), 81.3 (s, Ar-C \equiv C), 80.2 (s, Ar-C \equiv CH), 50.9 (d, CH), 32.5 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.0 (t, CHCH₂CH₃), 22.7 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

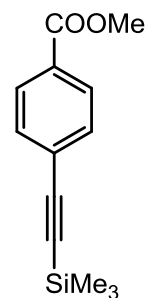
MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 648 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4$ (624.77) ber.: C 69.21, H 7.10, N 13.45;
 $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$ (635.58) ber.: C 68.03, H 7.17, N 13.22;
 gef.: C 67.73, H 7.46, N 12.93.

9.2 Carbonsäure-tragender Hamilton-Rezeptor 15→18

4-(Trimethylsilyl)ethynylbenzoesäuremethylester (15)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4-Iodbenzoesäuremethylester (**14**, 2.06 g, 7.86 mmol), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (165 mg, 240 μmol) und Kupfer(I)-iodid (45.0 mg, 240 μmol) in wasserfr. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (3.30 mL, 23.8 mmol) hinzugefügt und Trimethylsilylacetylen (1.34 mL, 9.43 mmol) wurde langsam dazu getropft. Nach 3 d Rühren bei Raumtemp. wurden Wasser und Essigsäureethylester (je 20 mL) hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester (je 15 mL) extrahiert, die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan, R_f = 0.62) wurde das gewünschte Produkt als gelblicher Feststoff erhalten.



Ausbeute: 1.65 g (7.11 mmol, 90 %).

Schmelzpunkt: 56 °C (Lit.^[71]: 55-56 °C).

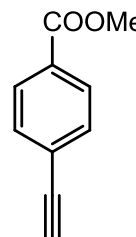
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 7.51 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 3.91 (s, 3 H, COOCH₃), 0.26 (s, 9 H, Si-CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 166.6 (s, COOCH₃), 132.0 (d, Ar-3,5-C), 129.8 (s, Ar-1-C), 129.5 (d, Ar-2,6-C), 127.9 (s, Ar-4-C), 104.2 (s, Ar-C \equiv C), 97.9 (s, Ar-C \equiv C), 52.4 (q, COOCH₃), 0.0 (q, Si-CH₃) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): R_t = 6.67 min: m/z = 232 $[\text{M}]^+$, 217 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

4-Ethynylbenzoesäuremethylester (16)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4-(Trimethylsilyl)ethynylbenzoesäuremethylester (**15**, 1.60 g, 6.90 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (3.67 g, 13.8 mmol) in Chloroform (30 mL, über basischem Aluminiumoxid filtriert) gelöst. Die Lösung wurde für 20 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Wasser (30 mL) hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Chloroform extrahiert (je 20 mL) und die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. eingeeengt und das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte das gewünschte Produkt **16** als gelber Feststoff isoliert werden.



Ausbeute: 1.00 g (6.27 mmol, 91 %).

Schmelzpunkt: 94 °C

(Lit.^[110]: 93-94 °C).

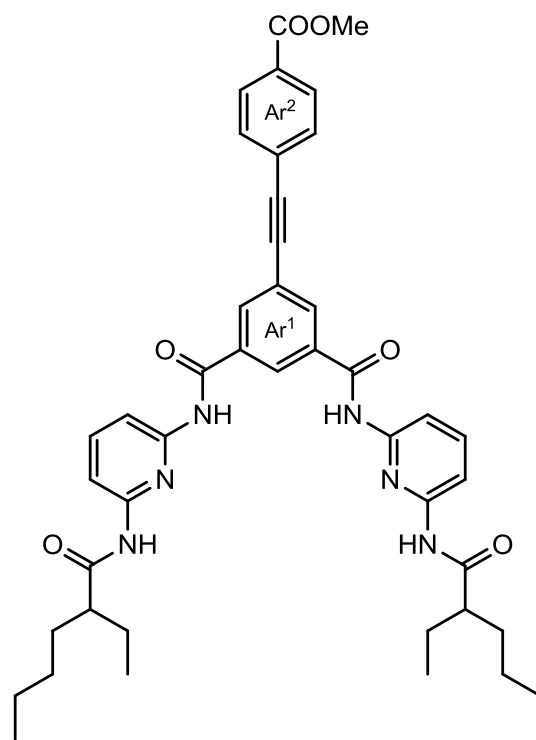
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 7.55 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 3.92 (s, 3 H, COOCH₃), 3.23 (s, 1 H, C≡CH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (s, COOCH₃), 132.1 (d, Ar-3,5-C), 123.1 (s, Ar-1-C), 129.4 (d, Ar-2,6-C), 127.8 (s, Ar-4-C), 82.8 (s, Ar-C≡CH), 80.0 (d, Ar-C≡CH), 52.3 (q, COOCH₃) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): R_t = 5.26 min: m/z = 260 [M]⁺, 129 [M-CH₃O]⁺, 101 [M-C₂H₃O₂]⁺.

5-[(4-Methoxycarbonyl)phenylethynyl]-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid (**17**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-iodisophthalsäurediamid (**11**, 143 mg, 197 μ mol), 4-Ethynylbenzoesäuremethylester (**16**, 150 mg, 937 μ mol), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (13 mg, 19 μ mol) und Kupfer(I)-iodid (39.0 mg, 208 μ mol) in wasserfr. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (1.60 mL, 11.5 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde für 14 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingeeengt und Wasser und Chloroform (je 25 mL) wurden zur Phasentrennung hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Chloroform (je 30 mL) extrahiert, die org. Phase wurde mit ges.



Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1, R_f = 0.23) wurde das gewünschte Produkt als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 131 mg (173 μ mol, 88 %).

Schmelzpunkt: 144 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3285 (N-H), 2959, 2929, 2857 (aliph. C-H), 1662 (C=O), 1581, 1510 (arom. C=C), 1443 (C-H), 1282 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.42 (s, 3 H, $\text{Ar}^1\text{-CONH}$, $\text{Ar}^1\text{-H-4}$), 8.18 (d, 4J = 1.7 Hz, 2 H, $\text{Ar}^1\text{-H-2,6}$), 8.05-8.00 (m, 6 H, $\text{Ar}^2\text{-H-2,6}$, Py-H-3 , Py-H-5), 7.92 (br. s, 2 H, CHCONH), 7.74 (t, 3J = 8.0 Hz, 2 H, Py-H-4), 7.56 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, $\text{Ar}^2\text{-H-3,5}$), 3.94 (s, 3 H, COOCH_3), 2.20 (m_c , 2 H, COCH), 1.78-1.69 (m, 4 H, CHCH_2CH_3), 1.63-1.50 (m, 4 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.29 (m, 8 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, CHCH_2CH_3), 0.89-0.86 (m, 6 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 (s, COCH), 166.4 (s, COOCH_3), 163.5 (s, $\text{Ar}^1\text{-CONH}$), 149.8 (s, Py-C-2), 149.0 (s, Py-C-6), 141.0 (d, Py-C-4), 135.2 (s, $\text{Ar}^1\text{-C-3,5}$), 133.4 (d, $\text{Ar}^1\text{-C-2,6}$), 131.7 (d, $\text{Ar}^2\text{-C-3,5}$), 130.3 (s, $\text{Ar}^2\text{-C-1}$), 129.7 (d, $\text{Ar}^2\text{-C-2,6}$), 126.7 (s, $\text{Ar}^2\text{-C-4}$), 125.7 (s, $\text{Ar}^1\text{-C-4}$), 124.8 (s, $\text{Ar}^1\text{-C-1}$), 110.4 (d, Py-C-3), 109.7 (d, Py-C-5), 91.3 (s, $\text{Ar}^1\text{-C}\equiv\text{C}$), 89.6 (s, $\text{Ar}^2\text{-C}\equiv\text{C}$), 52.4 (q, COOCH_3), 50.8 (d, 2 C, CH), 32.4 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.1 (t, CHCH_2CH_3), 22.8 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12.0 (q, CHCH_2CH_3) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 759 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 781 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (EI): $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6$ ber.: 758.3792,
gef.: 758.3781 (Δ 1.4 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6$ (758.90) ber.: C 69.64, H 6.64, N 11.07;
 $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (768.98) ber.: C 68.82, H 6.69, N 10.54;
gef.: C 69.18, H 6.88, N 10.54.

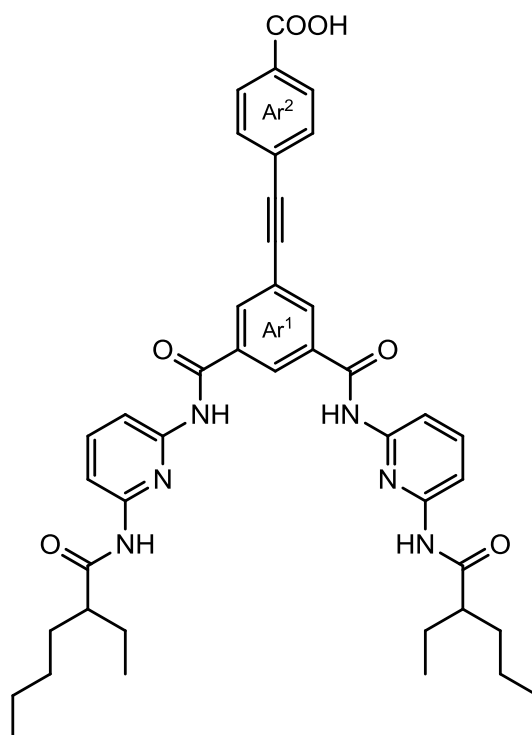
5-(4-Carboxyphenylethynyl)-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid (**18**)

In einer Mischung aus Tetrahydrofuran (3.00 mL), Methanol und Wasser (je 1.00 mL) wurden 5-[(4-Methoxycarbonyl)phenylethynyl]-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid (**17**, 75.0 mg, 98.9 μmol) und Lithiumhydroxid-Monohydrat (4.10 mg, 98.9 μmol) gelöst. Die Lösung wurde für 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (0.1 M) fiel ein Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet, so dass das Produkt als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 70.0 mg (94.0 μmol , 95 %).

Schmelzpunkt: 298 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3300-2800 (br. O-H), 2963, 2933, (aliph. C-H), 2170 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 1583, 1514 (arom. $\text{C}=\text{C}$), 1445 (C-H), 1285 (C-O) cm^{-1} .



¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.20 (br. s, 1 H, COOH), 10.69 (br. s, 2 H, Ar¹-CONH), 10.17 (s, 2 H, CHCONH), 8.55 (s, 1 H, Ar¹-H-4), 8.36 (s, 2 H, Ar¹-H-2,6), 8.01 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar²-H-2,6), 7.88 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, Py-H-5), 7.85 (t, ³*J* = 7.8 Hz, 2 H, Py-H-4), 7.79 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, Py-H-3), 7.75 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H, Ar²-H-3,5), 2.53 (m_c, 2 H, COCH), 1.60-1.52 (m, 4 H, CHCH₂CH₃), 1.47-1.39 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.32-1.17 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (m_c, 12 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 175.2 (s, COCH), 166.7 (s, COOCH₃), 164.4 (s, Ar¹-CONH), 150.5 (s, Py-C-2), 150.0 (s, Py-C-6), 140.1 (d, Py-C-4), 135.0 (s, Ar¹-C-3,5), 133.8 (d, Ar¹-C-2,6), 131.8 (d, Ar²-C-3,5), 129.9 (s, Ar²-C-1), 129.7 (d, Ar²-C-2,6), 126.1 (s, Ar¹-C-4), 110.7 (d, Py-C-3), 110.4 (s, Ar¹-C-1), 110.3 (d, Py-C-5), 90.4 (s, Ar¹-C≡C), 89.9 (s, Ar²-C≡C), 47.5 (d, CH), 32.0 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.3 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.7 (t, CHCH₂CH₃), 22.2 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 11.8 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): *m/z* = 746 [M+H]⁺, 768 [M+Na]⁺.

Elementaranalyse: C₄₃H₄₈N₆O₆ (744.88)

ber.: C 67.21, H 7.52, N 12.06;

C₄₃H₄₈N₆O₆•0.6 H₂O (755.69)

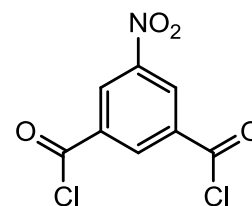
ber.: C 68.34, H 6.56, N 11.12;

gef.: C 68.09, H 6.32, N 11.35.

9.3 Amino-Hamilton-Rezeptor 19→21

5-Nitroisophthalsäuredichlorid (19a)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde in Thionylchlorid (5 mL) 5-Nitroisophthalsäure (**19**, 426 mg, 2.00 mmol) gelöst und *N,N*-Dimethylformamid (40 μ L) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend wurde überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. destillativ entfernt. Der Rückstand wurde i. Vak. getrocknet und das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 480 mg (1.94 mmol, 97 %)

(Lit.^[72]: 100 %).

Schmelzpunkt: 69 °C

(Lit.^[73]: 68 °C).

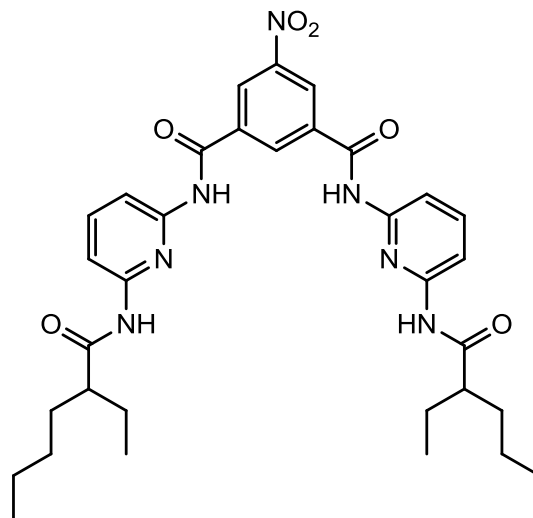
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.77 (s, 2 H, Ar-H-4, Ar-H-6), 8.74 (s, 1 H, Ar-H-2) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.3 (s, COCl), 148.7 (s, Ar-C-5), 135.5 (d, Ar-C-2), 133.6 (s, Ar-C-1, Ar-C-3), 127.7 (d, Ar-C-4, Ar-C-6) ppm.

MS (EI): *m/z* (%) = 246 [M]⁺.

***N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-nitroisophthalsäurediamid (20)**

In Dichlormethan (15 mL) wurden *N*-(Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanamid (**7**, 870 mg, 3.70 mmol) und 5-Nitroisophthalsäuredichlorid (**19a**, 450 mg, 1.82 mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und nach 10 min wurde tropfenweise Triethylamin (2.50 mL, 18.2 mmol) dazu getropft. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, Dichlormethan (30 mL) und Salzsäure (30 mL, 0.1 M) wurden zur Phasentrennung hinzugegeben und die wässr. Phase wurde



zweimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1, $R_f = 0.60$) konnte das Produkt als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 405 mg (628 μ mol, 35 %).

Schmelzpunkt: 122 °C

(Lit.^[26]: 119-121 °C).

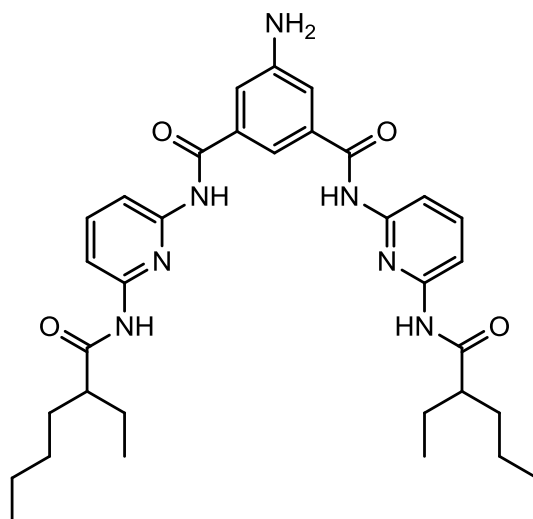
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.89 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 7.69 (t, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 8.69 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.02 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, Py-*H*-5), 7.97 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, Py-*H*-3), 7.90 (br. s, 2 H, CHCONH), 7.76 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, Py-*H*-4), 2.21 (m_c, 2 H, COCH), 1.79-1.68 (m, 4 H, COCHCH₂CH₃), 1.64-1.51 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36-1.30 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 6 H, CHCH₂CH₃), 0.89-0.87 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.0 (s, COCH), 162.0 (s, Ar-CONH), 149.8 (s, Py-C-2), 148.8 (s, Py-C-6), 148.6 (s, Ar-C-5), 141.2 (d, Py-C-4), 141.1 (d, Ar-C-2), 136.5 (s, Ar-C-1,3), 125.2 (d, Ar-C-4,6), 110.7 (d, Py-C-3), 109.8 (d, Py-C-5), 50.8 (d, CH), 32.4 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Amino-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid (**21**)

In wasserfr. Ethanol (25 mL) wurde *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-nitro-isophthalsäurediamid (**20**, 787 mg, 1.22 mmol) gelöst und Platin(IV)-oxid (32 mg, 141 μ mol) hinzugefügt. Durch die Suspension wurde für 30 min Wasserstoff geleitet und anschließend wurde bei Raumtemp. für 15 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 737 mg (1.20 mmol; 98%).

Schmelzpunkt: 128-130 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3428 (NH₂), 3282 (N-H), 2958, 2929, 2860 (aliph. C-H), 1668 (C=O), 1582, 1506 (arom. C=C), 1440 (C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.26 (br. s, 2 H, CHCONH), 7.97 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, Py-H-3), 7.93 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, Py-H-5), 7.69 (s, 1 H, Ar-H-2), 7.67 (t, ³J = 8.4 Hz, 2 H, Py-H-4), 7.25 (s, 2 H, Ar-H-4,6), 4.12 (br. s, 2 H, NH₂), 2.23 (m_c, 2 H, COCH), 1.75-1.68 (m, 4 H, COCHCH₂CH₃), 1.61-1.48 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33-1.25 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, ³J = 7.5 Hz, 6 H, CHCH₂CH₃), 0.87-0.84 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.3 (s, COCH), 165.0 (s, Ar-CONH), 149.9 (s, Py-C-2), 149.2 (s, Py-C-6), 147.7 (s, Ar-C-1,3), 140.8 (d, Py-C-4), 135.8 (s, Ar-C-5), 116.9 (d, Ar-C-4,6), 115.0 (s, Ar-C-2), 110.3 (d, Py-C-3), 109.6 (d, Py-C-5), 50.5 (d, CH), 32.4 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, CHCH₂CH₃), 22.8 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 616 [M+H]⁺.

MS (ESI, CHCl₃/MeOH): m/z = 616 [M+H]⁺, 638 [M+Na]⁺.

Elementaranalyse: C₃₄H₄₅N₇O₄ (615.77)

ber.: C 66.32, H 7.37, N 15.92;

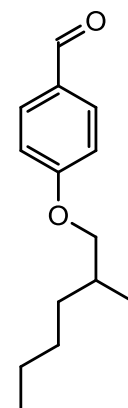
C₃₄H₄₅N₇O₄•0.4 C₂H₆O (634.19)

ber.: C 65.91, H 7.53, N 15.46;

gef.: C 65.56, H 7.85, N 15.22.

9.4 4-(2-Ethylhexyloxy)benzaldehyd (23d)

In Dimethylsulfoxid (12.0 mL) wurde 4-Hydroxybenzaldehyd (**23b**, 977 mg, 8.00 mmol) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und durch Ultraschall für 10 min entgast. Im Gegenstrom wurde Kaliumhydroxid (528 mg, 8.00 mmol) hinzugefügt und langsam 1-Brom-2-ethylhexan (**25**, 1.40 mL, 8.00 mmol) zugetropft. Die Lösung wurde für 22 h auf 50° C erwärmt. Nach Abkühlen wurden Wasser und Diethylether (je 30 mL) hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Diethylether (30 mL) extrahiert und die vereinigte org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigsäure-ethylester 1:1, R_f = 0.80) als farblose Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 1.42 g (6.04 mmol; 76 %)

(Lit.^[77], anderer Weg: 27 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.88 (s, 1 H, CHO), 7.83 (dt, 3J = 8.9 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 7.00 (dt, 3J = 8.9 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.93 (dd, 3J = 5.9 Hz, 2J = 1.5 Hz, 2 H, OCH₂CH), 1.76 (hept., 3J = 5.9 Hz, 1 H, OCH₂CH), 1.54-1.40 (m, 4 H, CHCH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35-1.30 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96-0.88 (m, 6 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 190.8 (s, CHO), 164.5 (s, Ar-C-4), 132.0 (d, Ar-C-2,6), 129.7 (s, Ar-C-1), 114.8 (d, Ar-C-3,5), 70.9 (t, OCH₂CH), 39.3 (d, OCH₂CH), 30.5 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.1 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.8 (t, CHCH₂CH₃), 23.0 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 11.1 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, CHCl₃): m/z = 234 [M]⁺.

9.5 Benzylidenbarbitursäure-Derivate 24a-24e

Allgemeine Arbeitsvorschrift A für die Synthesen der Benzylidenbarbitursäure-Derivate 24a-24e

Barbitursäure (**22**, 640 mg, 5.00 mmol) wurde in Wasser suspendiert (20 mL) und eine Suspension des Benzaldehyds (**23**, 5.00 mmol) in Methanol (20 mL) wurde hinzugefügt. Die Suspension wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser und Methanol (je 5 mL) gewaschen und i. Vak. bei 60 °C getrocknet.

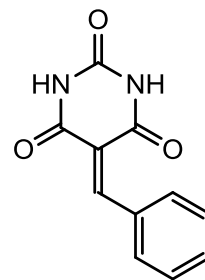
5-Benzyliden-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (24a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus Benzaldehyd (**23a**, 530 mg, 5.00 mmol). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 921 mg (4.26 mmol; 85 %).

Schmelzpunkt: 265 °C

(Lit.^[76]: 265-268 °C).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.38 (br. s, 1 H, *NH*), 11.23 (br. s, 1 H, *NH*), 8.28 (s, 1 H, *CH*), 8.08 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 2 H, *Ar-H*-2,6), 7.54 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 1 H, *Ar-H*-4), 7.47 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 2 H, *Ar-H*-3,5) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.9, 162.0 (2 s, C-4,6), 155.1 (d, CH), 150.7 (s, C-2), 133.6 (d, *Ar-C*-2,6), 133.2 (s, *Ar-C*-1), 132.7 (s, *Ar-C*-4), 128.5 (d, *Ar-C*-3,5), 119.6 (s, C-5) ppm.

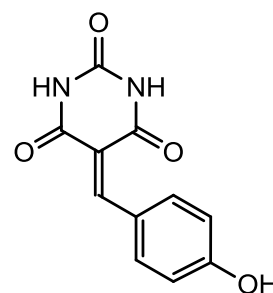
5-(4-Hydroxybenzyliden)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (24b)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 4-Hydroxybenzaldehyd (**23b**, 106 mg, 1.00 mmol). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 226 mg (974 μ mol; 97 %).

Schmelzpunkt: >300 °C

(Lit.^[76]: >300 °C).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.24 (br. s, 1 H, *NH*), 11.11 (br. s, 1 H, *NH*), 10.79 (s, 1 H, *OH*), 8.33 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2 H, *Ar-H*-2,6), 8.21 (s, 1 H, *CH*), 6.88 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2 H, *Ar-H*-3,5) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.6 (s, C-4*), 163.5 (s, *Ar-C*-4), 162.7 (s, C-6*), 156.0 (s, C-2), 150.7 (d, CH), 138.8 (d, *Ar-C*-2,6), 124.3 (s, *Ar-C*-1), 116.0 (d, *Ar-C*-3,5), 114.7 (s, C-5) ppm.

C-4* und C-6* können vertauscht sein.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/MeCN 2:1): *m/z* = 231 [*M*-H]⁻.

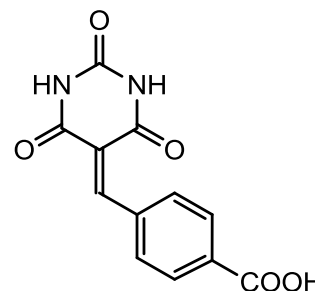
4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yliden)methyl]benzoesäure (24c)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 4-Formylbenzoesäure (**23c**, 530 mg, 5.00 mmol). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 950 mg (3.65 mmol; 73 %).

Schmelzpunkt: >300 °C

(Lit.^[76]: >300 °C).



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.18 (br. s, 1 H, COOH), 11.43 (br. s, 1 H, NH), 11.26 (br. s, 1 H, NH), 8.30 (s, 1 H, CH), 8.00 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5) 7.96 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.2 (s, COOH), 163.5, 161.8 (2 s, C-4,6), 153.3 (d, CH), 150.7 (s, C-2), 137.6 (s, Ar-C-4), 133.2 (s, Ar-C-1), 132.4 (d, Ar-C-3,5), 129.0 (d, Ar-C-2,6), 121.5 (s, C-5) ppm.

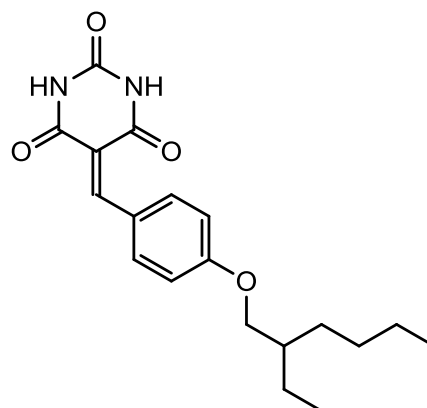
5-[[4-(2-Ethylhexoxy)benzyliden]]-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (24d)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 4-(2-Ethylhexoxy)benzaldehyd (**23d**, 1.41 g, 6.00 mmol). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.95 g (5.65 mmol; 94 %).

Schmelzpunkt: 225 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3216 (NH), 2958, 2928, 2860 (aliph. C-H), 1690 (C=O), 1542 (arom. C=C), 1428 (C-H), 1182 (C-O), 796 (arom. C-H) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.28 (br. s, 1 H, NH), 11.16 (br. s, 1 H, NH), 8.35 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 8.25 (s, 1 H, Ar-CH), 7.06 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 4.00 (d, ³*J* = 5.8 Hz, 2 H, OCH₂CH), 1.72 (hept., ³*J* = 5.8 Hz, 1 H, OCH₂CH), 1.50-1.35 (m, 4 H, CHCH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33-1.27 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.92-0.86 (m, 6 H, CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.9 (s, Ar-C-4), 163.1, 162.2 (2 s, C-4,6), 155.0 (d, Ar-CH), 150.2 (s, C-2), 137.5 (d, Ar-C-2,6), 125.0 (s, Ar-C-1), 115.4 (s, C-5), 114.4 (d, Ar-C-3,5), 70.5 (t, OCH_2CH), 38.6 (d, OCH_2CH), 30.4 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.3 (t, CHCH_2CH_3), 22.5 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 (q, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.8 (q, CHCH_2CH_3) ppm.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/DCM 4:1): m/z = 343 $[\text{M-H}]^-$.

HRMS (EI): $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ ber.: 344.1736;
gef.: 344.1737 (Δ 0.2 ppm).

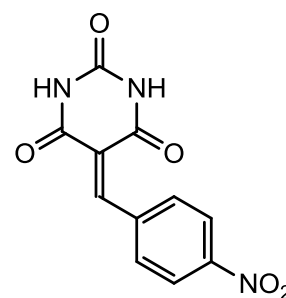
Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (344.4) ber.: C 66.26, H 7.02, N 8.13;
gef.: C 66.27, H 7.02, N 8.13.

5-(4-Nitrobenzyliden)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (24e)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 4-Nitrobenzaldehyd (**23e**, 1.81 g, 12.9 mmol). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.85 g (11.0 mmol; 91 %).

Schmelzpunkt: 295-298 °C (Lit.^[76]: 289-292 °C).



^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.49 (br. s, 1 H, NH), 11.31 (br. s, 1 H, NH), 8.33 (s, 1 H, CH), 8.25 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 8.02 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.1, 161.7 (2 s, C-4,6), 151.5 (d, CH), 150.7 (s, C-2), 148.5 (s, Ar-C-4), 140.5 (s, Ar-C-1), 132.8 (d, Ar-C-2,6), 123.2 (d, Ar-C-3,5), 122.9 (s, C-5) ppm.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/DCM 4:1): m/z = 343 $[\text{M-H}]^-$, 375 $[\text{M+Na}]^-$.

9.6 Benzylbarbitursäure-Derivate 26a-26d, 26f

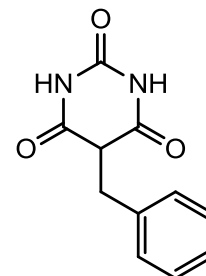
Allgemeine Arbeitsvorschrift B für die Synthesen der Benzylbarbitursäure-Derivate 26a-26d, 26f

Benzylidenbarbitursäure-Derivat **24** (1.00 mmol) wurde in *N,N*-Dimethylformamid gelöst (25 mL) und Palladium auf Aktivkohle (10 %) wurde hinzugefügt. Wasserstoffgas wurde für 1 h durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde die Lösung unter Wasserstoffatmosphäre für 4 d bei Raumtemp. gerührt. Die Suspension wurde i. Vak. auf 5-10 mL eingengt und mit

Essigsäureethylester über Celite® filtriert. Das Produkt wurde mit Cyclohexan ausgefällt, filtriert und aus Methanol umkristallisiert.

5-Benzyl-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (26a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 5-Benzyliden-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**24a**, 500 mg, 2.30 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (25 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (60.0 mg). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 421 mg (1.93 mmol; 84 %).

Schmelzpunkt: 211 °C

(Lit.^[82]: 112.5-214 °C).

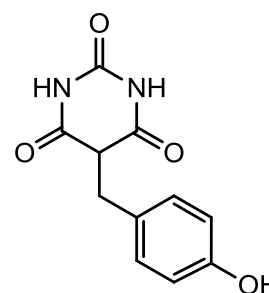
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.15 (s, 2 H, NH), 7.25 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 7.25 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 7.08 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 3.89 (t, ³*J* = 4.3 Hz, 1 H, CH), 3.25 (d, ³*J* = 4.3 Hz, 2 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.5 (s, C-4,6), 151.0 (s, C-2), 137.8 (s, Ar-C-1), 129.3 (d, Ar-C-2,6), 128.8 (d, Ar-C-3,5), 127.2 (s, Ar-C-4), 49.3 (d, C-5), 33.3 (t, CH₂) ppm.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/DCM 4:1): *m/z* = 217 [M-H]⁻.

5-(4-Hydroxybenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (26b)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 5-(4-Hydroxybenzyliden)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**24b**, 5.00 g, 21.5 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (250 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (470 mg). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 3.98 g (17.3 mmol; 79 %).

Schmelzpunkt: 240 °C

(Lit.^[80]: 250 °C).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.11 (s, 2 H, NH), 9.26 (s, 1 H, OH), 6.86 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.62 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.75 (t, ³*J* = 4.5 Hz, 1 H, CH), 3.14 (d, ³*J* = 4.5 Hz, 2 H, CH₂) ppm.

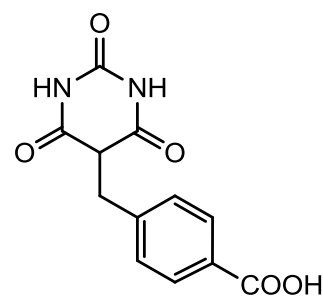
¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.1 (s, C-4,6), 156.1 (s, Ar-C-4), 150.6 (s, C-2), 130.0 (d, Ar-C-2,6), 127.0 (s, Ar-C-1), 115.5 (d, Ar-C-3,5), 49.7 (d, C-5), 33.8 (t, CH₂) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (14) [M]⁺, 107 (100) [C₇H₇O]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 235 (36) [M+H]⁺.

4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yl)methyl]benzoesäure (26c)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yliden)methyl]benzoesäure (**24c**, 780 mg, 3.00 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (100 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (50.0 mg). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 700 mg (2.67 mmol; 89 %).

Schmelzpunkt: 290-292 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3419 (N-H), 3250-2700 (O-H), 1683 (C=O), 1511 (arom. C=C), 1352 (O-H), 1263 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.83 (br. s, 1 H, COOH), 11.19 (br. s, 2 H, NH), 7.83 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 7.23 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 4.01 (t, 3J = 5.0 Hz, 1 H, CH), 3.31 (d, 3J = 5.0 Hz, 2 H, CH_2) ppm.

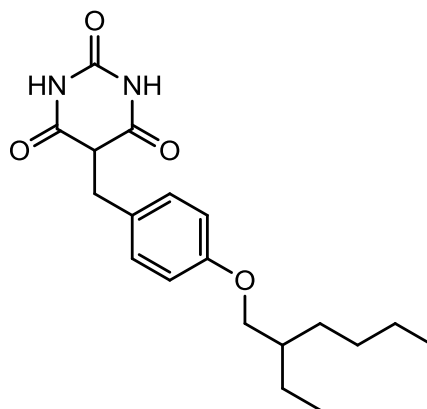
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 169.7 (s, C-4,6), 167.1 (s, COOH), 150.6 (s, C-2), 143.0 (s, Ar-C-4), 129.3 (d, Ar-C-3,5), 129.1 (s, Ar-C-1), 129.0 (d, Ar-C-2,6), 49.1 (d, C-5), 32.7 (t, CH_2) ppm.

TLC-MS (ESI positive mode, MeOH/MeCN 2:1): m/z = 261 $[\text{M-H}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ (262.2)	ber.: C 54.97, H 3.84, N 10.68;
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.2 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$ (276.8)	ber.: C 53.86, H 4.22, N 11.33;
	gef.: C 54.12, H 4.44, N 11.52.

5-[4-(2-Ethylhexoxy)benzyl]-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (26d)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 5-[[4-(2-Ethylhexoxy)benzyliden]]-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**24d**, 340 mg, 987 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (20 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (50.0 mg). Für das Ausfällen wurde Wasser verwendet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 310 mg (899 μmol ; 91 %).

Schmelzpunkt: 155 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3227 (NH), 2951, 2927, 2869 (aliph. C-H), 1704 (C=O), 1542 (arom. C=C), 1436 (C-H), 1362 (C-O) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.14 (s, 2 H, NH), 6.97 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.80 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.81 (t, ³J = 5.3 Hz, 1 H, COCH), 3.79 (d, ³J = 6.1 Hz, 2 H, OCH₂CH), 3.18 (d, ³J = 5.3 Hz, 2 H, Ar-CH₂), 1.64 (hept., ³J = 6.1 Hz, 1 H, OCH₂CH), 1.47-1.30 (m, 4 H, CHCH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.29-1.25 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89-0.85 (m, 6 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 170.0 (s, C-4,6), 157.7 (s, Ar-C-4), 150.6 (s, C-2), 130.0 (d, Ar-C-2,6), 128.8 (s, Ar-C-1), 114.3 (d, Ar-C-3,5), 69.8 (t, OCH₂CH), 49.6 (d, C-5), 38.7 (d, OCH₂CH), 32.8 (t, Ar-CH₂), 29.9 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 28.4 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 23.3 (t, CHCH₂CH₃), 22.5 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 10.9 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

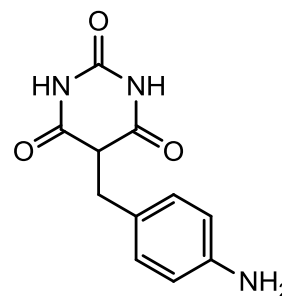
TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/DCM 4:1): m/z = 345 [M-H]⁻.

HRMS (EI): C₁₉H₂₆N₂O₄ ber.: 346.1893;
gef.: 346.1885 (Δ 2.3 ppm).

Elementaranalyse: C₁₉H₂₆N₂O₄ (346.42) ber.: C 65.87, H 7.56, N 8.09;
C₁₉H₂₆N₂O₄•0.1 H₂O (348.22) ber.: C 65.53, H 7.58, N 8.04;
gef.: C 65.28, H 7.47, N 7.92.

5-(4-Aminobenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (26f)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 5-(4-Nitrobenzyliden)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**24e**, 107 mg, 410 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (50 mL) mit Palladium auf Aktivkohle (32.0 mg). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 70.0 mg (300 μmol; 73 %).

Schmelzpunkt: 262 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3250-2700 (N-H), 1694 (C=O), 1557 (arom. C=C), 1356 (N-H), 805, 783 (C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.08 (s, 2 H, NH), 6.70 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.41 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 5.12 (br. s, 2 H, NH₂), 3.67 (t, ³J = 4.3 Hz, 1 H, CH), 3.08 (d, ³J = 4.3 Hz, 2 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 170.3 (s, C-4,6), 150.6 (s, C-2), 147.3 (s, Ar-C-4), 129.4 (d, Ar-C-2,6), 123.4 (s, Ar-C-1), 113.8 (d, Ar-C-3,5), 49.8 (d, C-5), 33.8 (t, CH₂) ppm.

MS (EI+): m/z = 233.1 [M]⁺.

HRMS (EI): $C_{11}H_{11}N_3O_3$ ber.: 233.0800;
gef.: 233.0803 (Δ 0.3 ppm).

Elementaranalyse: $C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233.22) ber.: C 56.65, H 4.75, N 18.02;
 $C_{11}H_{11}N_3O_3 \cdot 0.1 H_2O$ (235.02) ber.: C 56.21, H 4.80, N 17.88;
gef.: C 56.66, H 4.44, N 17.38.

9.7 Benzylbarbitursäure-Derivate als Natrium-Salz 28b und 28c

Allgemeine Arbeitsvorschrift C für die Synthesen der Natrium-Salze der Benzylbarbitursäure-Derivate 28b und 28c aus den Benzylidenbarbitursäure-Derivaten 24b und 24c

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Benzylidenbarbitursäure-Derivat **24** (1.00 mmol) in Ethanol suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Natriumborhydrid (3.00 mmol) wurde hinzugefügt und die Suspension wurde für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und Wasser (5 mL) wurde hinzugegeben. Salzsäure (1 M) wurde hinzugefügt bis ein pH-Wert von 6 erreicht war. Für eine komplette Fällung wurde die Lösung bei 5 °C für 16 h gelagert. Der Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. bei 60 °C getrocknet.

6-Hydroxy-5-(4-hydroxybenzyl)pyrimidin-2,4-dion als Natrium-Salz (28b)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C aus 5-(4-Hydroxybenzyliden)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**24b**, 464 mg, 2.00 mmol). Das Produkt wurde als hellroter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 468 mg (2.00 mmol; quantitativ).

Schmelzpunkt: >300 °C.

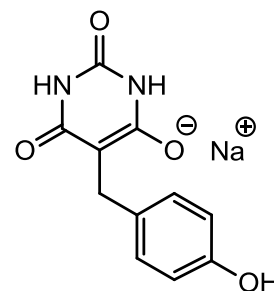
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3131 (N-H), 1681 (C=O), 1510 (arom. C=C), 1360, 1217 (C-O), 797 (arom. C-H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.79 (s, 2 H, NH), 6.97 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 6.52 (d, 3J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 3.24 (s, 2 H, CH₂) ppm.

Das Ar-OH Signal konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.8 (s, C-4,6), 154.7 (s, Ar-C-4), 152.6 (s, C-2), 135.9 (s, Ar-C-1), 129.4 (d, Ar-C-2,6), 114.6 (d, Ar-C-3,5), 85.3 (s, C-5), 28.2 (t, CH₂) ppm.

MS (EI): m/z = 234 [M-Na+H]⁺, 128 [C₄H₄N₂O₃]⁺, 107 [C₇H₇O]⁺.



HRMS (EI): $C_{11}H_{10}N_2O_4$ ber.: 234.0641;
gef.: 234.0646 ($\Delta = 2.1$ ppm).

Elementaranalyse: $C_{11}H_9N_2O_4Na$ (256.2) ber.: C 51.57, H 3.54, N 10.93;
 $C_{11}H_9N_2O_4Na \cdot 0.5 H_2O$ (265.2) ber.: C 49.82, H 3.80, N 10.56;
gef.: C 49.52, H 3.63, N 10.53.

4-[(4-Hydroxy-2,6-dioxohexahydropyrimidin-5-yl)methyl]benzoesäure als Natrium-Salz (28c)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C aus 4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yliden)methyl]benzoesäure (**24c**, 260 mg, 1.00 mmol). Das Produkt wurde als hellroter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 70.0 mg (2.67 μ mol; 27 %).

Schmelzpunkt: >300 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3135$ (N-H), 1679 (arom. C=O), 1270 (C-O), 782 (arom. C-H) cm^{-1} .

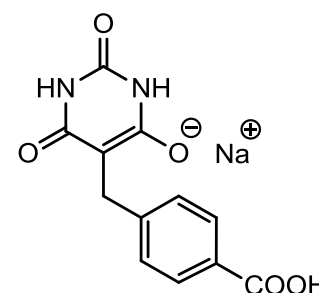
1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.88$ (s, 2 H, NH), 7.72 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H-2,6), 7.29 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H-3,5), 3.42 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Das COOH Signal konnte nicht detektiert werden.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 167.9$ (s, COOH), 164.4 (s, C-4,6), 152.0 (s, C-2), 150.8 (s, Ar-C-1), 128.6 (d, Ar-C-3,5), 128.2 (d, Ar-C-2,6), 127.4 (s, Ar-C-4), 83.6 (s, C-5), 29.1 (t, CH_2) ppm.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/MeCN 2:1): $m/z = 261$ $[M-Na]^-$.

HRMS (EI): $C_{12}H_{10}N_2O_5$ ber.: 262.0590;
gef.: 262.0602 ($\Delta = 4.7$ ppm).



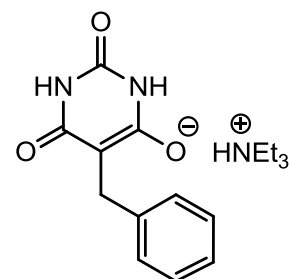
9.8 Enolate der Benzylbarbitursäure-Derivate 28a-28d, 28f durch Triethylamin Zugabe

Allgemeine Arbeitsvorschrift D für die Herstellung der Enolate der Benzylbarbitursäuren 28a-28d und 28f aus den Benzylbarbitursäuren 26a-26d und 26f

Benzylbarbitursäure-Derivat **26** (1 eq) wurde in 600 μ L DMSO- d_6 gelöst. Triethylamin (ca. 1.5 eq) wurde hinzugefügt und 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden aufgenommen.

5-Benzyl-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion als Triethylamin-Salz (28a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 5-Benzyl-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**26a**, 2.65 mg, 12.1 μ mol) mit Triethylamin (2.52 μ L, 18.2 μ mol).

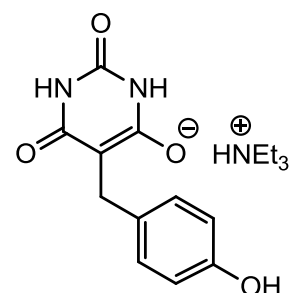


¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.81 (br. s, 2 H, NH), 7.18 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 7.12 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 7.01 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 3.35 (s, 1 H, Ar-CH₂), 2.96 (br. q, ³*J* = 7.2 Hz, 1.2•6 H, NCH₂), 1.12 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 1.2•9 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.4 (s, C-4,6), 152.0 (s, C-2), 145.4 (s, Ar-C-1), 128.2 (d, Ar-C-3,5), 127.3 (d, Ar-C-2,6), 124.3 (s, Ar-C-4), 84.1 (s, C-5), 45.7 (t, NCH₂), 28.8 (t, Ar-CH₂), 9.1 (q, CH₃) ppm.

5-(4-Hydroxybenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion als Triethylamin-Salz (28b)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 5-(4-Hydroxybenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**26b**, 3.20 mg, 13.7 μ mol) mit Triethylamin (2.84 μ L, 20.5 μ mol).



¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.79 (br. s, 2 H, NH), 6.96 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.53 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.24 (s, 1 H, Ar-CH₂), 2.91 (br. q, ³*J* = 7.2 Hz, 1.3•6 H, NCH₂), 1.10 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 1.3•9 H, CH₃) ppm.

Das Ar-OH Signal konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.4 (s, C-4,6), 154.3 (s, Ar-C-4), 152.0 (s, C-2), 135.4 (s, Ar-C-1), 128.9 (d, Ar-C-2,6), 114.0 (d, Ar-C-3,5), 85.3 (s, C-5), 45.7 (t, NCH₂), 28.2 (t, Ar-CH₂), 9.4 (q, CH₃) ppm.

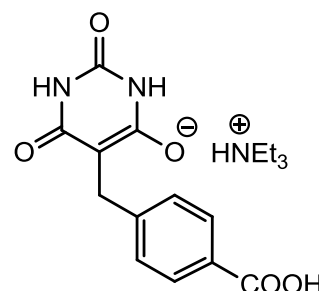
4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yl)methyl]benzoesäure als Triethylamin-Salz (28c)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 4-[(2,4,6-Trioxohexahydropyrimidin-5-yl)methyl]benzoesäure (**26c**, 3.33 mg, 12.7 μmol) mit Triethylamin (2.64 μL , 19.1 μmol).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.92 (br. s, 2 H, NH), 7.73 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 7.29 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.42 (s, 1 H, Ar- CH_2), 2.92 (q, 3J = 7.2 Hz, 1.6•6 H, NCH_2), 1.11 (t, 3J = 7.2 Hz, 1.6•9 H, CH_3) ppm.

Das COOH Signal konnte nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 167.9 (s, COOH), 164.4 (s, C-4,6), 152.0 (s, C-2), 150.8 (s, Ar-C-1), 128.6 (d, Ar-C-3,5), 128.2 (d, Ar-C-2,6), 127.4 (s, Ar-C-4), 83.6 (s, C-5), 45.7 (t, NCH_2), 29.1 (t, Ar- CH_2), 9.3 (q, CH_3) ppm.

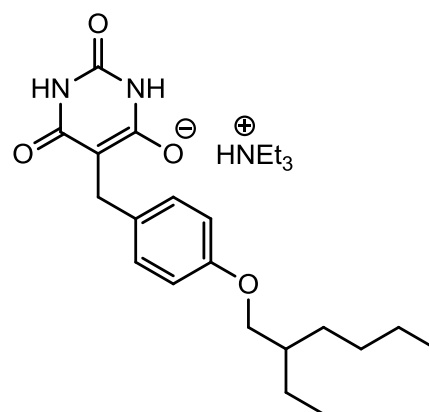


5-[4-(2-Ethylhexoxy)benzyl]-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion als Triethylamin-Salz (28d)

Nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 5-[4-(2-Ethylhexoxy)benzyl]-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**26d**, 3.50 mg, 10.1 μmol) mit Triethylamin (2.10 μL , 15.2 μmol).

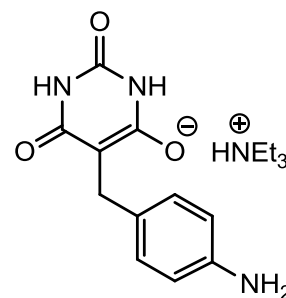
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (br. s, 2 H, NH), 7.07 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.68 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 3.76 (d, 3J = 6.0 Hz, 2 H, OCH_2CH), 3.27 (s, 1 H, Ar- CH_2), 2.71 (br. q, 3J = 7.3 Hz, 1.7•6 H, NCH_2), 1.63 (hept., 3J = 6.0 Hz, 1 H, OCH_2CH), 1.45-1.31 (m, 4 H, CHCH_2CH_3 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.25 (m, 4 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.03 (t, 3J = 7.3 Hz, 1.7•9 H, CH_3), 0.89-0.85 (m, 6 H, NCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 164.3 (s, C-4,6), 156.2 (s, Ar-C-4), 152.0 (s, C-2), 137.3 (s, Ar-C-1), 129.0 (d, Ar-C-2,6), 113.4 (d, Ar-C-3,5), 84.6 (s, C-5), 69.8 (t, OCH_2CH), 45.7 (t, NCH_2), 38.7 (d, OCH_2CH), 30.0 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.9 (t, Ar- CH_2), 23.3 (t, CHCH_2CH_3), 22.5 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 (q, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.9 (q, CHCH_2CH_3), 10.3 (q, NCH_2CH_3) ppm.



5-(4-Aminobenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion als Triethylamin-Salz (28f)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 5-(4-Aminobenzyl)-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-trion (**26f**, 3.00 mg, 12.9 μ mol) mit Triethylamin (2.67 μ L, 19.3 μ mol).



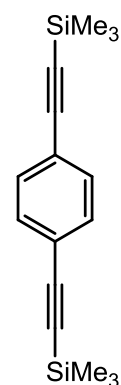
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.75 (s, 2 H, NH), 6.84 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.36 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 4.55 (br. s, 2 H, Ar-NH₂), 3.18 (s, 1 H, Ar-CH₂), 2.76 (q, ³*J* = 7.2 Hz, 1.6•6 H, NCH₂), 1.05 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 1.6•9 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.3 (s, C-4,6), 152.0 (s, C-2), 145.2 (s, Ar-C-4), 132.8 (s, Ar-C-1), 128.6 (d, Ar-C-2,6), 113.4 (d, Ar-C-3,5), 84.9 (s, C-5), 45.7 (t, NCH₂), 27.8 (t, Ar-CH₂), 10.1 (q, CH₃) ppm.

9.9 Hamilton-Dimer 33→35

1,4-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]benzol (**33**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (208 mg, 303 μ mol), 1,4-Diiodbenzol (**32**, 1.00 g, 3.03 mmol), und Kupfer(I)-iodid (57.6 mg, 300 μ mol) in wasserfr. Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (2.00 mL, 14.4 mmol) hinzugefügt und langsam wurde Trimethylsilylacetylen (0.98 mL, 7.27 mmol) dazu getropft. Die Lösung wurde auf 45 °C für 3 h erhitzt und nach Abkühlen wurden Dichlormethan und Wasser (je 30 mL) zur Phasentrennung hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde ein weiteres Mal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan, *R*_f = 0.28) konnte **33** als farbloser Feststoff isoliert werden.



Ausbeute: 688 mg (2.55 mmol; 84 %).

Schmelzpunkt: 122 °C

(Lit.^[95]: 122-125 °C).

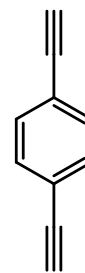
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (s, 4 H, Ar-2,3,5,6-*H*), 0.25 (s, 18 H, Si-CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 131.8 (d, Ar-2,3,5,6-C), 123.2 (s, Ar-1,4-C), 104.6 (s, Ar-C \equiv C), 96.4 (s, Ar-C \equiv C), 0.1 (q, Si-CH₃) ppm.

MS (EI, CHCl₃): *m/z* (%) = 270 [M]⁺, 255 [M-CH₃]⁺.

1,4-Diethynylbenzol (34)

In Dichlormethan (40 mL) wurden 1,4-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]benzol (**33**, 500 mg, 1.85 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (967 mg, 3.70 mmol) gelöst und für 14 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Phasentrennung wurde Wasser (30 mL) hinzugefügt und die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingeeengt und die Lösung wurde über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **34** wurde als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 218 mg (1.73 mmol; 94 %).

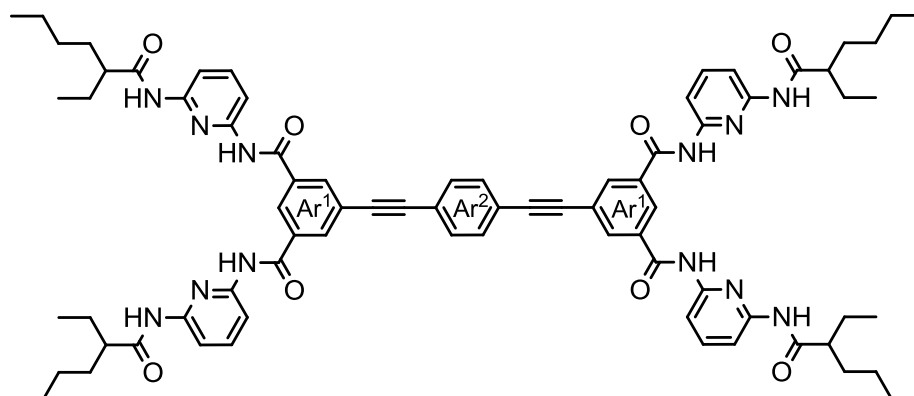
Schmelzpunkt: 93 °C

(Lit.^[96]: 91-93 °C).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (s, 4 H, Ar-2,3,5,6-H), 3.17 (s, 2 H, C≡CH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 132.1 (d, Ar-2,3,5,6-C), 123.6 (s, Ar-1,4-C), 83.0 (s, Ar-C≡CH), 79.1 (d, Ar-C≡CH) ppm.

MS (EI, CHCl₃): m/z (%) = 226.0 [M]⁺.

5,5'-(1,4-Diethynylbenzol)-{*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid} (35)


Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,4-Diethynylbenzol (**34**, 35.0 mg, 275 μ mol), *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]-5-iodisophthalsäurediamid (**11**, 400 mg, 551 μ mol), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (20 mg, 29 μ mol), und Kupfer(I)-iodid (5.2 mg, 30 μ mol) in wasserfr. Tetrahydrofuran (15 mL) gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (15.0 mL, 108 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf 40 °C für 5 h erhitzt und im Anschluss wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Dichlormethan und Wasser (je 20 mL) wurden zur Phasentrennung hinzugegeben und die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 15 mL) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde mit ges. Natrium-

chlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1; $R_f = 0.35$) wurde **35** als oranger Feststoff isoliert.

Ausbeute: 270 mg (204 μ mol; 74 %).

Schmelzpunkt: 169 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3277$ (N-H), 2958, 2929, 2858 (aliph. C-H), 1669 (C=O), 1582, 1505 (arom. C=C), 1441 (C-H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.67$ (s, 4 H, Ar¹-CONH), 10.15 (s, 4 H, CHCONH), 8.55 (s, 2 H, Ar¹-H-4), 8.36 (s, 4 H, Ar¹-H-2,6), 7.89 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 4 H, Py-H-5), 7.85 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 4 H, Py-H-4), 7.80 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 4 H, Py-H-3), (s, 4 H, Ar²-H-2,3,5,6), 2.54 (m, 4 H, COCH), 1.61-1.53 (m, 8 H, CHCH₂CH₃), 1.48-1.36 (m, 4 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33-1.18 (m, 16 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (m, 12 H, CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175.1$ (s, COCH), 164.4 (s, Ar¹-CONH), 150.5 (s, Py-C-2), 150.0 (s, Py-C-6), 140.1 (d, Py-C-4), 134.9 (s, Ar¹-C-3,5), 133.8 (d, Ar¹-C-2,6), 132.0 (d, Ar²-C-2,3,5,6), 127.8 (s, Ar¹-C-4), 122.6 (s, Ar²-C-1,4)*, 122.4 (s, Ar¹-C-1)*, 110.6 (d, Py-C-3), 110.3 (d, Py-C-5), 90.1 (s, Ar¹-C \equiv C)*, 90.2 (s, Ar²-C \equiv C)*, 47.5 (d, CH), 31.9 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.2 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.7 (t, CHCH₂CH₃), 22.2 (t, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 11.8 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

*können vertauscht sein.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): $m/z = 1346$ [M+Na]⁺.

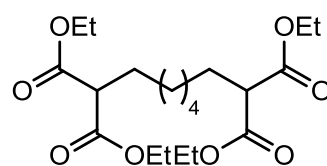
MS (ESI, CHCl₃, MeOH): $m/z = 1324$ [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C₇₈H₉₀N₁₂O₈ (1323.62) ber.: C 70.78, H 6.85, N 12.70;
gef.: C 70.97, H 6.85, N 12.68.

9.10 Barbitursäure-Derivat-Dimere **38**→**33**, **43**→**44** und **42**→**45**

Octan-1,1,8,8-tetracarbonsäuretetraethylester (**38**)

In wasserfr. Ethanol (50.0 mL) wurde Natrium (2.00 g, 85.9 mmol) gelöst und 1,6-Dibromhexan (**36**, 6.55 mL, 42.6 mmol) hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf 70 °C erhitzt und Malonsäurediethylester (**37**, 13.2 mL, 87.0 mmol) hinzu-



gefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 80 °C für 21 h erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemp. abgekühlt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (80 mL) versetzt und die wässr. Phase mit Diethylether (vier

Mal je 40 mL) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nebenprodukte wurden destillativ entfernt. Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 14.1 g (35.0 mmol, 82 %)

(Lit.^[90]: 64 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (m, 8 H, OCH₂CH₃), 3.28 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 1.90-1.80 (m, 4 H, CHCH₂), 1.33-1.29 (m, 8 H, CHCH₂(CH₂)₄), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

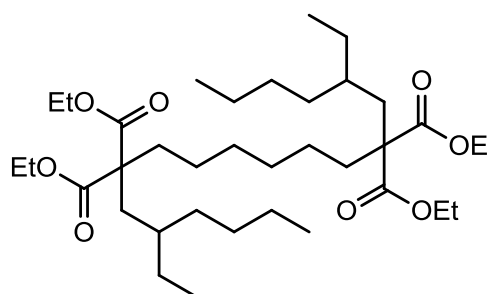
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (s, COOEt), 61.4 (t, OCH₂CH₃), 52.1 (d, CH), 29.0 (t, CHCH₂CH₂), 28.8 (t, CHCH₂), 27.3 (t, CH(CH₂)₂CH₂), 14.2 (q, OCH₂CH₃) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): R_t = 12.60 min: m/z = 402 [M]⁺, 357 [M-C₂H₅O]⁺.

MS (EI): m/z = 402 [M]⁺, 243 [M-C₇H₁₁O₄]⁺, 173 [C₈H₁₃O₄]⁺.

2,7-Bis(2-ethylhexyl)-octan-1,1,8,8-tetracarbonsäuretetraethylester (39)

Eine Mischung aus 1-Brom-2-ethylhexan (**25**, 12.1 mL, 68.1 mmol) Octan-1,1,8,8-tetracarbonsäuretetraethylester (**38**, 13.0 g, 32.3 mmol) wurde vorgelegt und auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde eine 50 °C warme Natriumethanolat-Lösung (hergestellt aus 1.51 g Natrium, 56.0 mL wasserfr. Ethanol)



über einen Zeitraum von 40 min hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C für 18 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und Wasser (300 mL) hinzugegeben. Die wässr. Phase wurde mit Diethylether (sieben Mal, je 50 mL) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether, 3:1, R_f = 0.58) gereinigt, sodass ein farbloses Öl (Diastereomergemisch) erhalten wurde.

Ausbeute: 14.0 g (22.2 mmol, 68 %).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2928, 2858 (aliph. C-H), 1729 (C=O), 1463 (C-H), 1192 (C-O) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.20-4.08 (m, 8 H, OCH₂CH₃), 1.89-1.81 (m, 8 H, COCCH₂CH, COCCH₂CH₂) 1.31-1.18 (m, 34 H, CCH₂(CH₂)₂, CHCH₂(CH₂)₂CH₃, CHCH₂CH₃, CH, OCH₂CH₃), 1.15-1.09 (m, 4 H, CHCH₂(CH₂)₂CH₃), 0.87 (t, ³J = 7.2 Hz, 6 H, CH(CH₂)₃CH₃), 0.80 (t, ³J = 7.2 Hz, 6 H, CHCH₂CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.5 (s, C_aOOEt), 172.4 (s, C_bOOEt), 61.1 (t, OCH_2CH_3), 57.2 (s, COCCH_2), 35.7 (t, COCCH_2CH), 34.5 (d, CH), 33.6 (t, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 32.5 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 29.9 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.6 (t, $\text{COCCH}_2(\text{CH}_2)_2$), 26.5 (t, CHCH_2CH_3), 24.3 (t, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.2 (t, CCH_2CH_2), 14.3 (q, OCH_2CH_3), 14.2 (q, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 10.5 (q, CHCH_2CH_3) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 649 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_8$ (626.90)

ber.: C 68.97, H 10.61;

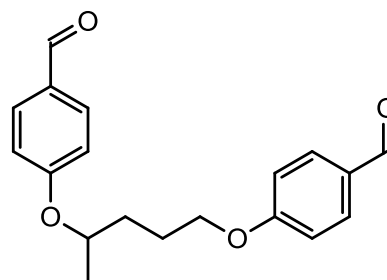
$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_8 \cdot 0.5 \text{ C}_5\text{H}_{12}$ (662.98)

ber.: C 69.75, H 10.95;

gef.: C 69.61, H 11.30.

Pentan-1,4-diylbis(4-oxybenzaldehyd) (43)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1,4-Dibrompentan (**42**, 340 μL , 2.50 mmol) in wasserfr. Aceton (13 mL) gelöst, und 4-Hydroxybenzaldehyd (**23b**, 610 mg, 5.00 mmol) und Cäsiumcarbonat (2.44 g, 7.50 mmol) wurden hinzugefügt. Die Lösung wurde für 6 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend für 14 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Dichlormethan; R_f = 0.23) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.



Ausbeute: 100 mg (320 μmol ; 13 %).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2828 (OC-H), 1638 (C=O), 1596 (C=C), 1507 (Ar-C-H), 1156 (C-O-C), 829 (Ar-C-H) cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.88, 9.88 (2 s, 1 H, $\text{Ar}^{1,2}\text{-CHO}$), 7.81 (m_c , 4 H, $\text{Ar}^{1,2}\text{-H-2,6}$), 6.98 (dt, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2 H, $\text{Ar}^2\text{-H-3,5}$), 6.97 (m_c , 2 H, $\text{Ar}^1\text{-H-3,5}$), 4.59 (qt, 3J_q = 6.1 Hz, 3J_t = 5.0 Hz, 1 H, OCH), 4.09 (t, 3J = 5.9 Hz, 2 H, OCH_2), 2.04-1.85 (m, 4 H, CHCH_2CH_2), 1.39 (d, 3J = 6.1 Hz, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 190.7 (2 s, $\text{Ar}^{1,2}\text{-OCH}$), 163.9 (s, $\text{Ar}^1\text{-C-4}$), 163.2 (s, $\text{Ar}^2\text{-C-4}$), 132.1, 132.0 (2 d, $\text{Ar}^{1,2}\text{-C-2,6}$), 130.0 (s, $\text{Ar}^1\text{-C-1}$), 129.7 (s, $\text{Ar}^2\text{-C-1}$), 115.6 (d, $\text{Ar}^2\text{-C-3,5}$), 114.7 (d, $\text{Ar}^1\text{-C-3,5}$), 73.7 (d, OCH), 68.0 (t, OCH_2), 32.9 (t, CHCH_2), 25.1 (t, CHCH_2CH_2), 19.6 (q, CH_3) ppm.

MS (EI): m/z = 312 $[\text{M}]^{+}$, 191 $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$, 121 $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2]^+$.

HRMS (EI): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$

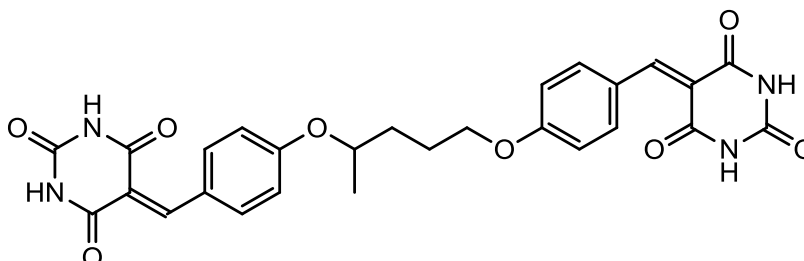
ber.: 312.1362;

gef.: 312.1366

(Δ 1.4 ppm).

Elementaranalyse: C₁₉H₂₀O₄ (312.36) ber.: C 73.06, H 6.45;
gef.: C 72.96, H 6.52.

Pentan-1,4-diylbis{5-[(4-oxyphenyl)methyliden]-barbitursäure} (44)



Barbitursäure (**22**, 76.0 mg, 503 µmmol) wurde in Wasser (2 mL) suspendiert, und eine Lösung von Pentan-1,4-diylbis(4-oxybenzaldehyd) (**43**, 80.0 mg, 256 µmol) in Methanol (2 mL) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde für 2.5 h zum Rückfluss erhitzt und der entstandene gelbe Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde gekühlt und nach 24 h erneut filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser und Methanol (je 2 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 132 mg (248 µmol; 97 %).

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 290 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3197 (NH), 1661 (C=O), 1549 (arom. C=C), 1433 (C-O), 1179 (C-O), 794 (arom. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.28 (br. s, 2 H, NH), 11.16 (br. s, 2 H, NH), 8.35 (d, ³J = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H-2,6), 8.24 (s, 1 H, ArCH), 7.05 (m_c, 4 H, Ar-H-3,5), 4.75 (qt, ³J_q = 5.5 Hz, ³J_t = 6.0 Hz, 1 H, CH₃CH), 4.15 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂O), 1.92-1.75 (m, 4 H, CH₃CHCH₂CH₂), 1.31 (d, ³J = 5.5 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

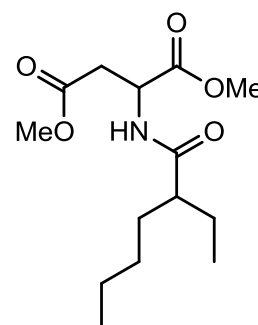
¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.0 (s, CHCCO), 162.9 (s, Ar-C-4), 162.2 (s, CHCCO), 154.9 (d, ArCH), 150.3 (s, NHCO), 137.7, 137.5 (d, Ar-C-2,6), 125.1, 124.8 (s, Ar-C-1), 115.5, 115.3 (s, CHCCO), 115.1, 114.4 (d, Ar-C-3,5), 73.3 (d, CH₃CH), 67.8 (t, CH₂O), 32.2 (t, CH₃CHCH₂), 24.6 (t, CH₃CHCH₂CH₂), 19.5 (q, CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 555 [M+Na]⁺.

Elementaranalyse: C₂₇H₂₄N₄O₈ (532.50) ber.: C 60.90, H 4.54, N 10.52;
gef.: C 60.77, H 4.42, N 10.39.

N-(2-Ethylhexanoyl)-asparaginsäuredimethylester (46)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid (**45**, 150 mg, 7.59 mmol) in wasserfr. Dichlormethan (30 mL) gelöst, und 2-Ethylhexanoylchlorid (**6**, 1.37 mL, 7.59 mmol) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, und Triethylamin (5.1 mL) wurde hinzugefügt. Nach 1 h wurde die Lösung auf Raumtemp. erwärmt und für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Salzsäure (0.1 M, je 45 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (60 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Cyclohexan/ Essigsäureethylester 1:1; R_f = 0.50) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (Diastereomerenmischung) erhalten.



Ausbeute: 190 mg (6.61 mmol; 87 %).

Schmelzpunkt: 61 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3312 (NH), 2957, 2925 (aliph. C-H), 1729 (C=O), 1639 (HNC=O), 1434, 1350 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.46, 6.45 (br. s, 1 H, $\text{NH}_{a,b}$), 4.91, 4.89 (2 t, 3J = 4.5 Hz, 1 H, $\text{CH}_{a,b}\text{COOCH}_3$), 3.77, 3.66 (2 s, 3 H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_{3a,b}$), 3.69, 3.68 (2 s, 3 H, $\text{CHCOOCH}_{3a,b}$), 3.06, 3.03 (br. 2 d, 3J = 4.5 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2a}\text{COOCH}_3$), 2.89, 2.86 (2 dd, 3J = 4.5 Hz, 2J = 1.3 Hz, 1 H, $\text{CH}_{2b}\text{COOCH}_3$), 2.02, 2.00 (2 quint., 3J = 5.0 Hz, 1 H, $\text{HNCCH}_{a,b}$), 1.67-1.56 (m, 2 H, $\text{CHCH}_{2,a}\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_{2,a}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.52-1.40 (m, 2 H, $\text{CHCH}_{2,b}\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_{2,b}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.18 (m, 4 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93-0.85 (m, 6 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.6, 175.6 (s, $\text{HNC}_{a,b}\text{O}$), 171.7, 171.7 (s, $\text{CHC}_{a,b}\text{OOCH}_3$), 171.3 (s, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 52.7 (q, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 52.0 (q, CHCOOCH_3), 49.4 (d, HNCCH), 48.3, 48.2 (d, $\text{C}_{a,b}\text{HCOOCH}_3$), 36.2, 36.1 (t, $\text{C}_{a,b}\text{H}_2\text{COOCH}_3$), 32.4, 32.3 (t, $\text{CHC}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.6, 29.6 (t, $\text{CHCH}_2\text{C}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.0, 26.0 (t, $\text{CHC}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_3$), 22.7, 22.7 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11.9, 11.8 (q, $\text{CHCH}_2\text{C}_{a,b}\text{H}_3$) ppm.

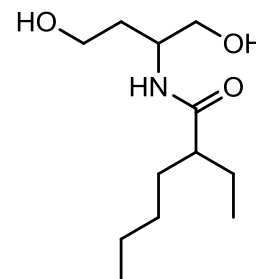
MS (EI): m/z = 287 $[\text{M}]^{+}$.

HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ber.: 287.1733;
gef.: 287.1732 (Δ 0.3 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (287.35) ber.: C 58.52, H 8.77, N 4.87;
gef.: C 58.53, H 8.98, N 4.86.

***N*-(1,4-Dihydroxybut-2-yl)-2-ethylhexanoylsäureamid (47)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde *N*-(2-Ethylhexanoyl)-asparaginsäuredimethylester (**46**, 600 mg, 2.09 mmol) in wasserfr. Ethanol (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Natriumborhydrid (220 mg, 5.81 mmol) wurde hinzugefügt, die Lösung wurde auf Raumtemp. erwärmt und für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und Wasser (10 mL) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH = 6 eingestellt und mit Dichlormethan und Essigsäureethylester (je 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.



Ausbeute: 245 mg (1.06 mmol; 51 %).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3383 (NH), 2959, 2931, 2874 (aliph. C-H), 1642 (HNC=O), 1054 (C-OH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.26, 6.25 (br. s, 1 H, NH), 4.16, 4.15 (2 quin., 3J = 4.2 Hz, 1 H, $\text{CH}_{a,b}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.75-3.68 (m, 3 H, CHCH_2OH , $\text{CHCH}_2\text{CH}_{2a}\text{OH}$), 3.63 (m_c , 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_{2b}\text{OH}$), 3.37 (br. s, 2 H, OH), 2.01, 1.99 (2 quint., 3J = 4.9 Hz, 1 H, $\text{COCH}_{a,b}$), 1.85, 1.82 (2 q, 1 H, $\text{CHCH}_{2a}\text{CH}_2\text{OH}$), 1.69-1.56 (m, 3 H, $\text{CHCH}_{2b}\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CHCH}_2\text{CH}_{2a}\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_{2a}\text{CH}_3$), 1.52-1.47 (m, 2 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_{2b}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.46-1.41 (m, 1 H, $\text{CHCH}_{2b}\text{CH}_3$), 1.33-1.23 (m, 4 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (m_c , 6 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 177.6 (s, HNCO), 65.4 (t, CHCH_2OH), 58.7 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 49.8, 49.7 (d, $\text{C}_{a,b}\text{HCH}_2\text{OH}$), 48.5 (d, COCH), 34.4 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 32.5, 32.4 (t, $\text{CHC}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.9, 29.8 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.1, 26.0 (t, $\text{CHC}_{a,b}\text{H}_2\text{CH}_3$), 22.7 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12.1, 12.0 (q, CHCH_2CH_3) ppm.

TLC-MS (ESI positive mode, MeOH/DCM 4:1): m/z = 254 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TLC-MS (ESI negative mode, MeOH/DCM 4:1): m/z = 253 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^-$.

HRMS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ber.: 231.1834;
gef.: 231.1842 (Δ 3.3 ppm).

10 Titrationskurven und Messprotokolle

In diesem Kapitel sind alle Daten und Graphen zu den jeweiligen ^1H -NMR-Titrations- und ITC-Messungen aufgeführt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde für die ITC-Messungen eine 0.5 mM Lösung des Barbitursäure-Derivates hergestellt und damit die Messzelle (ca. 1.7 mL) befüllt. Für die Spritze (300 μL) wurde eine 5 mM Lösung des jeweiligen Hamilton-Rezeptors angesetzt. Pro Injektion wurden 6 μL in die Messzelle eingespritzt und zwischen den Injektionen 5 min Intervalle eingehalten. Insgesamt wurden 49 Injektionen pro Messung durchgeführt. Die Lösung in der Messzelle wurde dabei konstant mit 300 Umdrehungen pro Minute gerührt. Die Temperatur der Messzelle wurde auf 25 $^{\circ}\text{C}$ und die der Abschirmung auf 24 $^{\circ}\text{C}$ eingestellt. Jede Messung wurde zweimal durchgeführt. Der angegebene Wert N gibt das Verhältnis der beiden Komplexpartner am Äquivalenzpunkt zu einander an und sollte im Idealfall 1 betragen.

Für alle ^1H -NMR-Titrations wurde, wenn nicht anders vermerkt, der jeweilige Hamilton-Rezeptor in bekannter Konzentration in 600 μL deuteriertem Chloroform gelöst und ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Die Konzentration wurde während der Messungen nicht verändert. Diethylbarbitursäure **50** wurde als Feststoff in 9-11 Schritten hinzugefügt und nach jeder Zugabe wurde ein ^1H -NMR-Spektrum gemessen. Zur Konzentrationsbestimmung wurde das Integrale des NHCH -Signals des Hamilton-Rezeptors und das Integral des CH_2 -Gruppe der Diethylbarbitursäure **50** zueinander ins Verhältnis gesetzt. Im Bereich des Äquivalenzpunktes wurden auf Grund größerer Signifikanz mehrere Messungen durchgeführt. Für die chemische Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ der NH -Protonen des Hamilton-Rezeptors wurde die relative Lage des NH^{f} -Signals bestimmt. Durch Auftragung von $\Delta\delta_{\text{obs}}$ gegen die Gastkonzentration $[\text{G}]$ wurden die entsprechenden Kurven und nach linearer Regression die Parameter K_{Ass} und $\Delta\delta_{\text{max}}$ erhalten.

10.1 Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplexe

Alkynyl-substituierter Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplex (13•50)

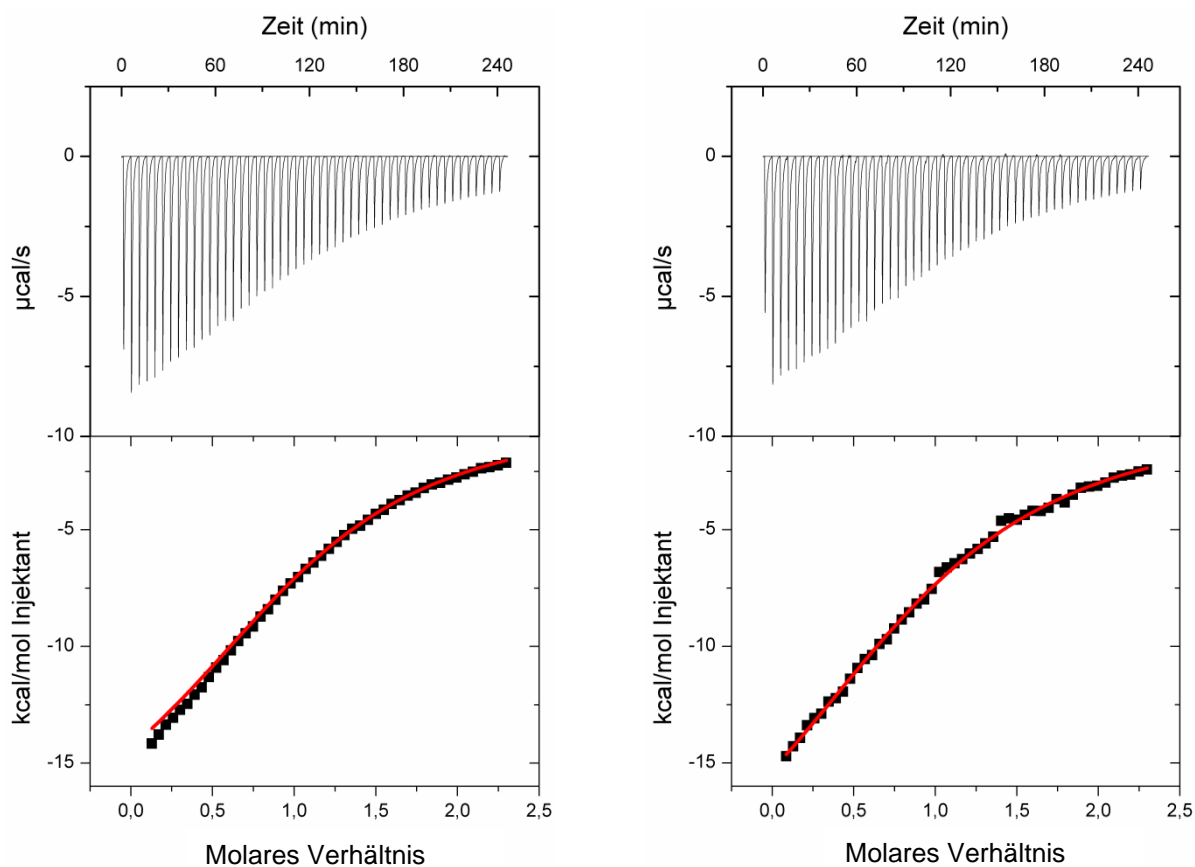
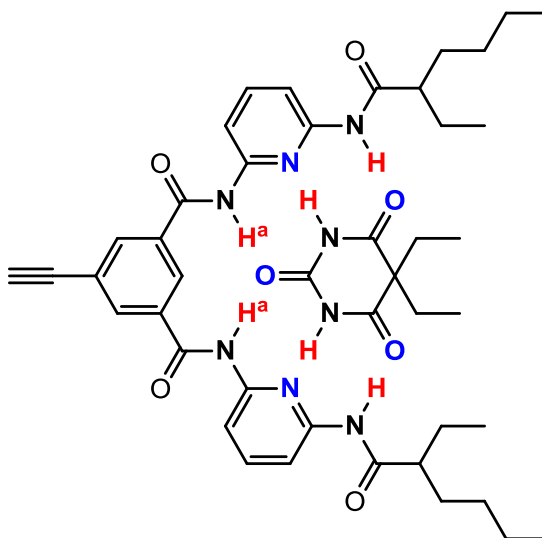


Abb. 10.1: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 5010 \pm 340$ (N = 1.08), rechts $K_{\text{Ass}} = 3770 \pm 159$ (N = 1.02).

Gegenexperiment: Hamilton-Rezeptor **13** mit einer Konzentration von 5 mM in der Messzelle, Diethylbarbital **50** mit einer Konzentration von 0.5 mM in der Spritze.

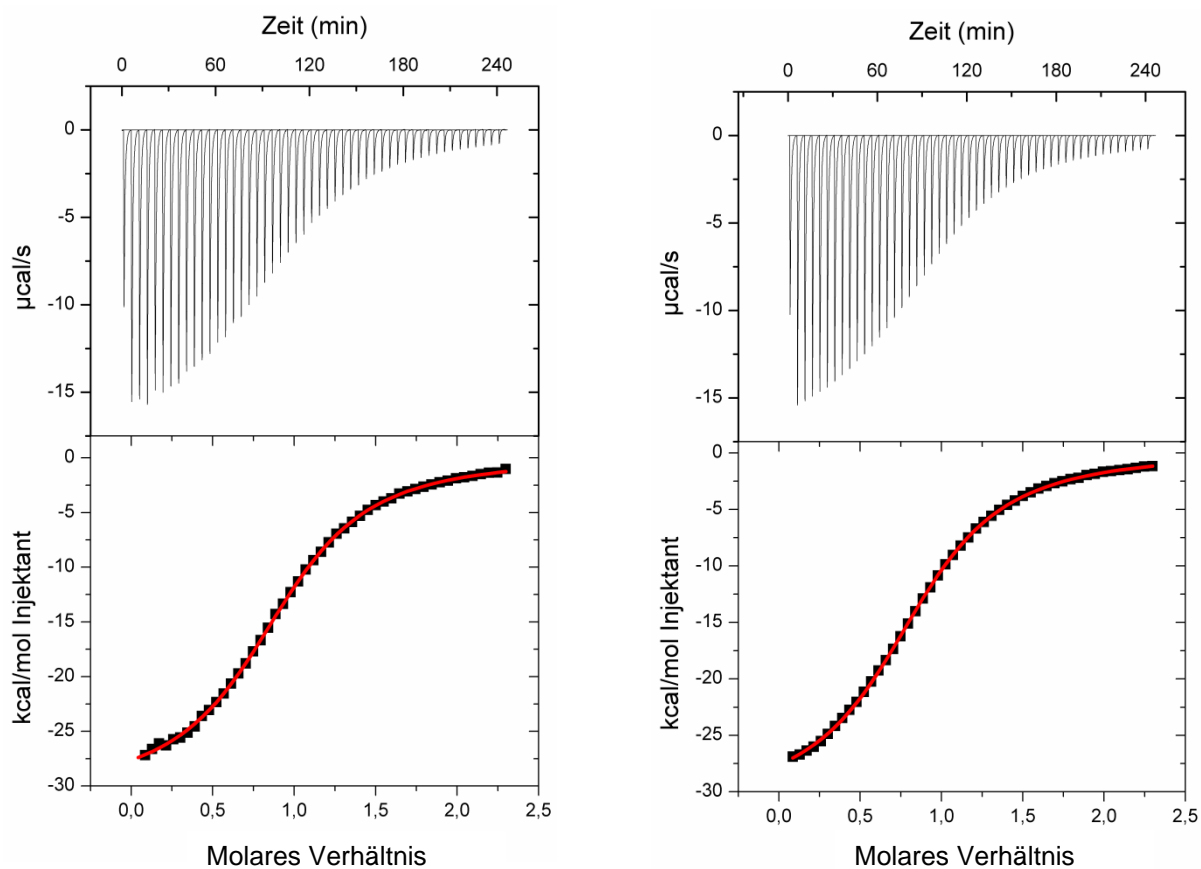
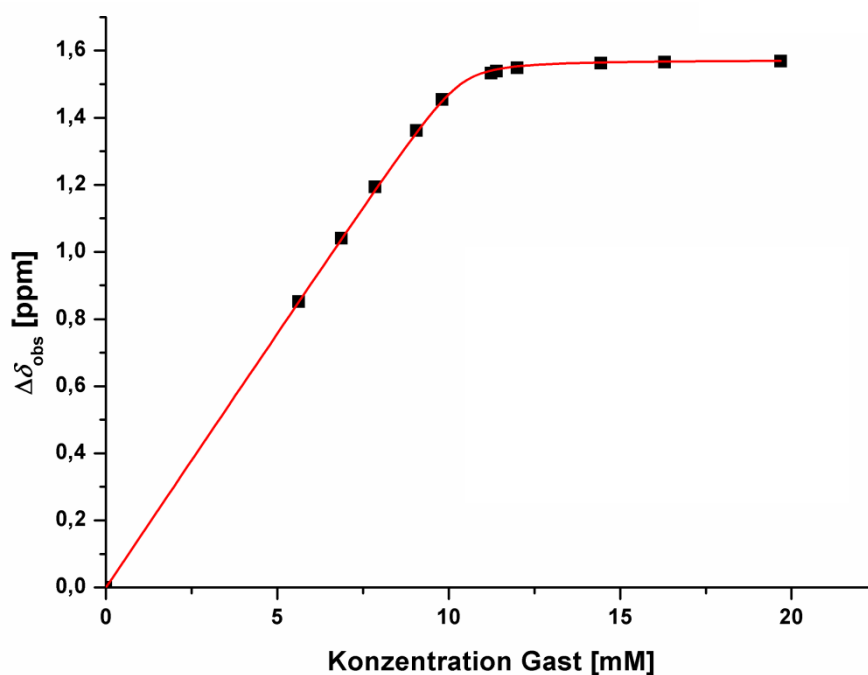


Abb. 10.2: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 20000 \pm 260$ ($N = 0.956$), rechts $K_{\text{Ass}} = 18300 \pm 148$ ($N = 0.88$).

Tab. 10.1: Ermittelte Messdaten der ^1H -NMR-Titration des **13•50**-Komplexes.

Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N- H^a)/ppm
0.00	0.00	0.00
0.54	5.62	0.852
0.66	6.87	1.041
0.76	7.86	1.194
0.88	9.06	1.362
0.95	9.80	1.454
1.09	11.24	1.533
1.10	11.39	1.539
1.16	12.00	1.549
1.40	14.44	1.562
1.58	16.30	1.565
1.90	19.69	1.568
$\Delta\delta_{\text{max}}:$		1.573
$K_{\text{Ass}}:$		42894
R:		0.999

**Abb. 10.3:** ^1H -NMR-Titration; Einwaage (**13**): 3.88 mg (6.21 μmol) in 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{13}]_0 = 10.35 \text{ mM}$.

Alternativ wurde eine zweite ^1H -NMR-Titration durchgeführt, mit dem Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptor **13** in einer verdünnten Lösung (0.5 mM) und einer Lösung des Diethylbarbitals **50** (20.0 mM).

Tab. 10.2: Ermittelte Messdaten der ^1H -NMR-Titration des **13**•**50**-Komplexes.

Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N- H^A)/ppm
0.00	0.00	0.00
0.37	0.19	0.561
0.59	0.29	0.842
0.77	0.38	1.078
0.99	0.50	1.302
1.20	0.60	1.402
1.40	0.70	1.463
1.61	0.81	1.500
1.91	0.95	1.532
2.14	1.07	1.549
$\Delta\delta_{\text{max}}:$		1.604
$K_{\text{Ass}}:$		43654
R:		0.999

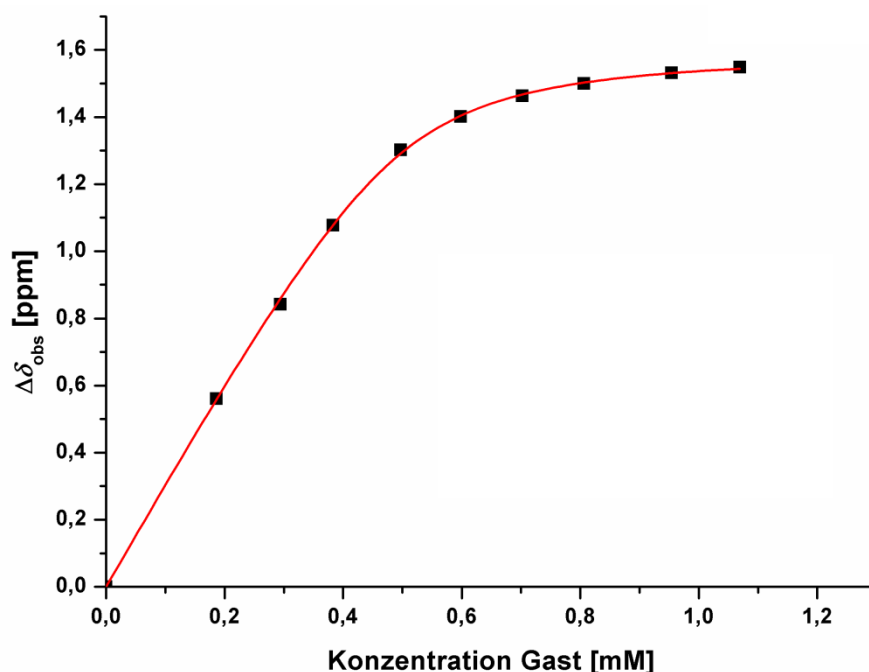


Abb. 10.4: ^1H -NMR-Titration; 600 μL einer Stammlösung [**13**]₀ = 0.5 mM (in CDCl_3), Zugabe von 3-4 μL einer Stammlösung [**50**]₀ = 20.0 mM.

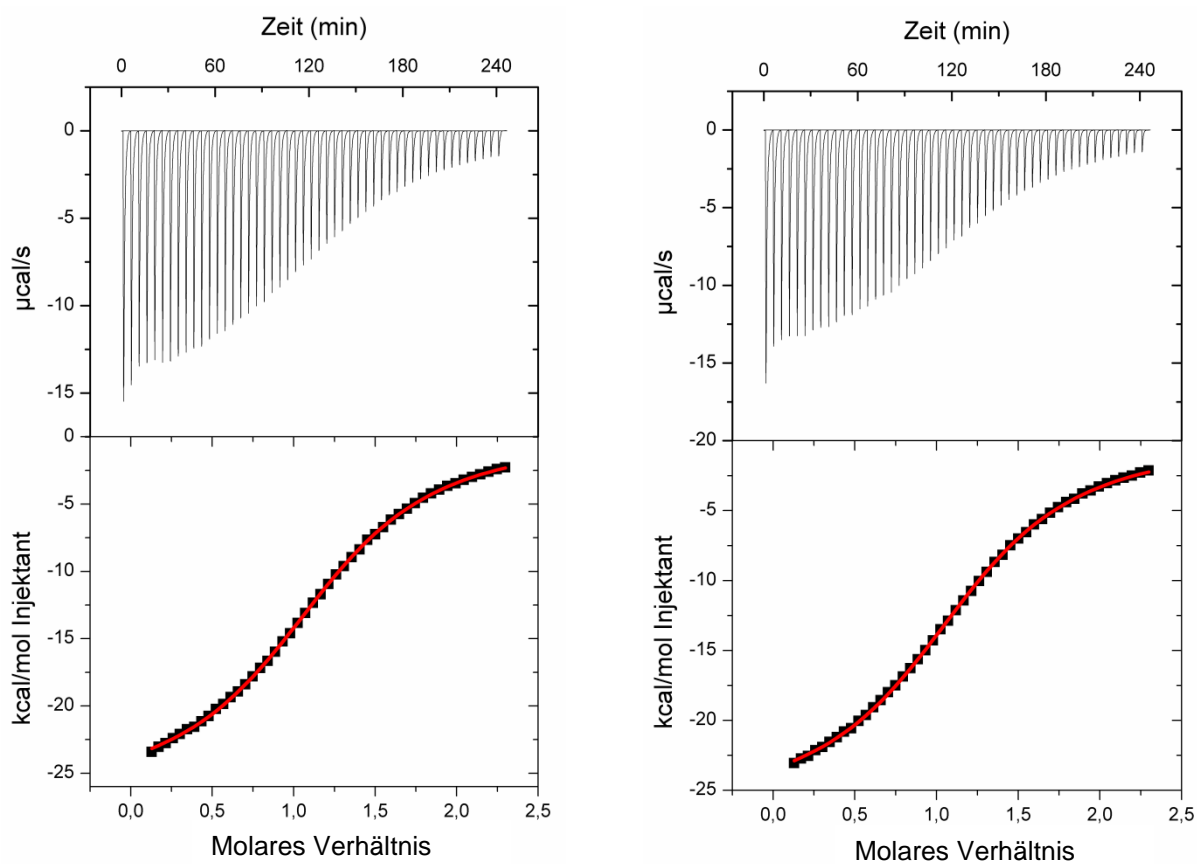
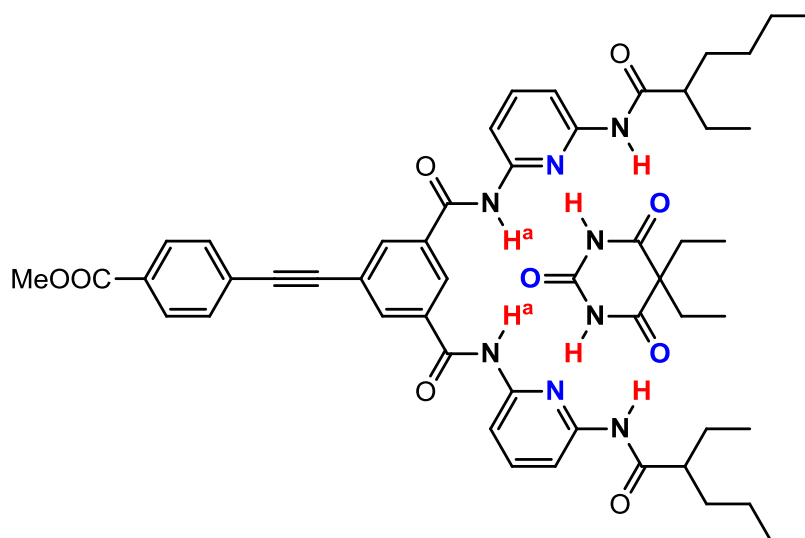
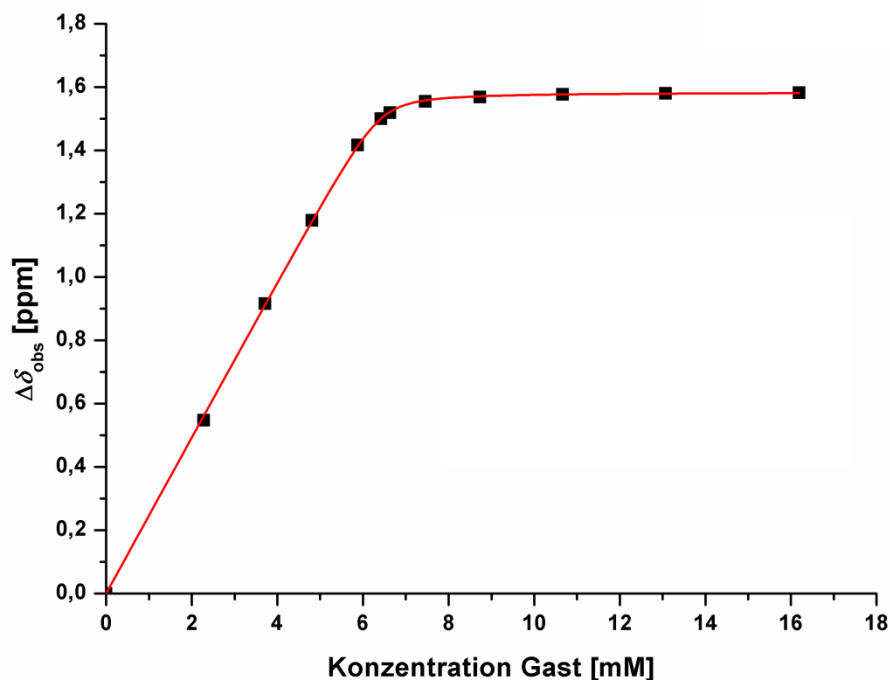
Ester-tragender Hamilton-Rezeptor•Diethylbarbital-Komplex (17•50)

Abb. 10.5: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 14300 \pm 137$ ($N = 1.22$), rechts $K_{\text{Ass}} = 14300 \pm 142$ ($N = 1.21$).

Tab. 10.3: Ermittelte Messdaten der ^1H -NMR-Titration des **17**•**50**-Komplexes.

Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N- H^{e})/ppm	
0.00	0.00	0.00	
0.36	2.28	0.547	
0.58	3.71	0.916	
0.75	4.81	1.179	
0.92	5.88	1.417	
1.00	6.42	1.500	
1.04	6.64	1.519	
1.16	7.46	1.554	
1.36	8.73	1.568	
1.66	10.67	1.576	
2.04	13.07	1.580	
2.53	16.19	1.582	zweite Messung:
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		1.584	1.579
K_{Ass} :		51711	59253
R:		0.999	0.999

**Abb. 10.6:** ^1H -NMR-Titration; Einwaage (**17**): 2.92 mg (3.85 μmol) in 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\textbf{17}]_0 = 6.41 \text{ mM}$.

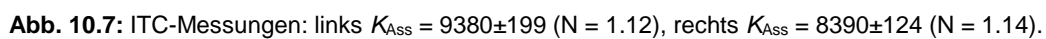
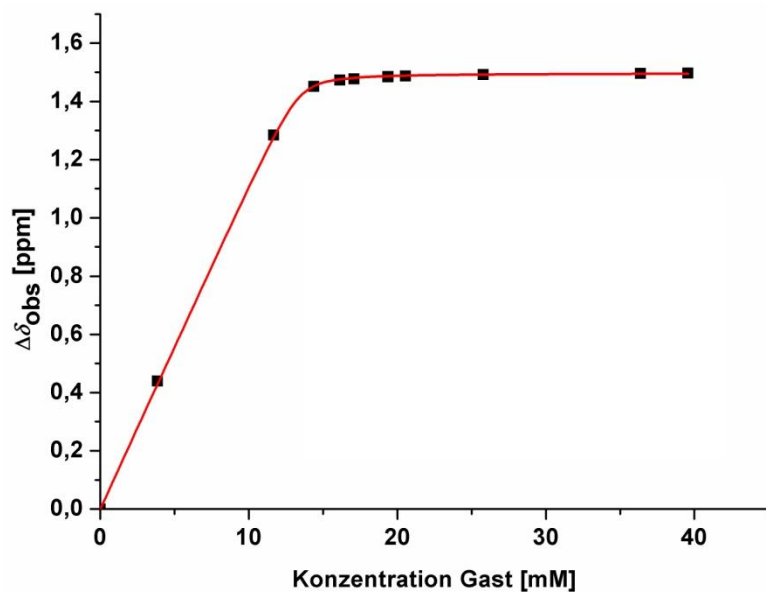


Abb. 10.7: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 9380 \pm 199$ (N = 1.12), rechts $K_{\text{Ass}} = 8390 \pm 124$ (N = 1.14).

Tab. 10.4: Ermittelte Messdaten der ^1H -NMR-Titration des **21**•**50**-Komplexes.

Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N- H^{β})/ppm	
0.00	0.00	0.00	
0.29	3.86	0.439	
0.88	11.68	1.284	
1.08	14.38	1.451	
1.21	16.13	1.473	
1.29	17.09	1.477	
1.46	19.36	1.484	
1.46	19.38	1.485	
1.54	20.54	1.487	
1.94	25.79	1.492	
2.74	36.38	1.496	
2.98	39.57	1.497	zweite Messung:
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		1.497	1.512
K_{Ass} :		23224	23477
R:		0.999	0.999

**Abb. 10.8:** ^1H -NMR-Titration; Einwaage (**21**): 4.93 mg (7.96 μmol) in 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{21}]_0 = 13.3 \text{ mM}$.

10.2 Verdünnungsexperimente

Für die Verdünnungsexperimente wurde die bereits in Kap. 5.3.1 genannte Gl. 11.1 verwendet.

$$K_{\text{Ass}} = \frac{2}{\left(\frac{\delta_{\text{max}} - \delta_{\text{obs}}}{\delta_{\text{max}} - \delta_0}\right)^2 \times c} \quad (\text{Gl. 11.1})$$

δ_{max} = maximale chemische Verschiebung der Dimer-Protonen

δ_{obs} = chemische Verschiebung der Protonen des teilweise dimerisierten Hamilton-Rezeptors
bzw. des teilweise dimerisierten Diethylbarbitals

δ_0 = Lage der Protonen des freien Hamilton-Rezeptors bzw. des freien Diethylbarbitals

c = Konzentration

Die gemessene chemische Verschiebung δ_{obs} kann direkt aus dem ^1H -NMR-Spektrum abgelesen werden. Die maximale chemische Verschiebung der Dimer-Protonen δ_{max} sowie die Lage der Protonen des freien Hamilton-Rezeptors bzw. des freien Diethylbarbitals δ_0 kann nur abgeschätzt werden. Bei den sehr geringen Konzentrationen ist der Fehler entsprechend groß, da die gemessenen Werte nah dem abgeschätzten Wert liegen, und so kleine Veränderungen von δ_0 für eine große Änderung der Assoziationskonstante sorgen. Diese Werte werden deshalb nicht in den angegebenen Wertebereich der Assoziationskonstante miteinbezogen.

^1H -NMR-Verdünnungsreihe des Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **13**

Tab. 10.5: Ermittelte Messdaten und aus δ_0 und δ_{max} abgeschätzte Assoziationskonstanten der ^1H -NMR-Verdünnungsreihe des Alkynyl-substituierten Hamilton-Rezeptors **13** in Chloroform.

gemessen:		berechnet:	Wertebereich der Assoziationskonstante:
[13]/mM	δ_{obs} (N-H)/ppm	K_{Ass} (M^{-1})	
32.00	7.896	219	200-600 M^{-1}
16.00	7.756	225	
8.00	7.673	329	
4.00	7.626	563	
2.03	7.600	(1024)	
1.07	7.595	(1915)	
0.53	7.590	(3767)	
abgeschätzt:			
δ_0 :	7.588		
δ_{max} :	8.250		

¹H-NMR-Verdünnungsreihe des Diethylbarbitals **50****Tab. 10.6:** Ermittelte Messdaten und aus δ_0 und δ_{\max} abgeschätzte Assoziationskonstanten der ¹H-NMR-Verdünnungsreihe des Diethylbarbitals **50** in Chloroform.

gemessen:		berechnet:	Wertebereich der Assoziationskonstante 600-1000 M ⁻¹
[50]/mM	δ_{obs} (N-H)/ppm	K_{Ass} (M ⁻¹)	
15.00	8.143	670	
7.50	7.973	615	
3.00	7.854	1022	
1.00	7.784	(2497)	
0.50	7.767	(4765)	
abgeschätzt:			
δ_0 :	7.70		
δ_{\max} :	8.50		

10.3 Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituiertes Barbitursäure-Derivat-Komplexe

Alkynyl-substituierter Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte Benzylidenbarbitursäure-Komplex (13•24d)

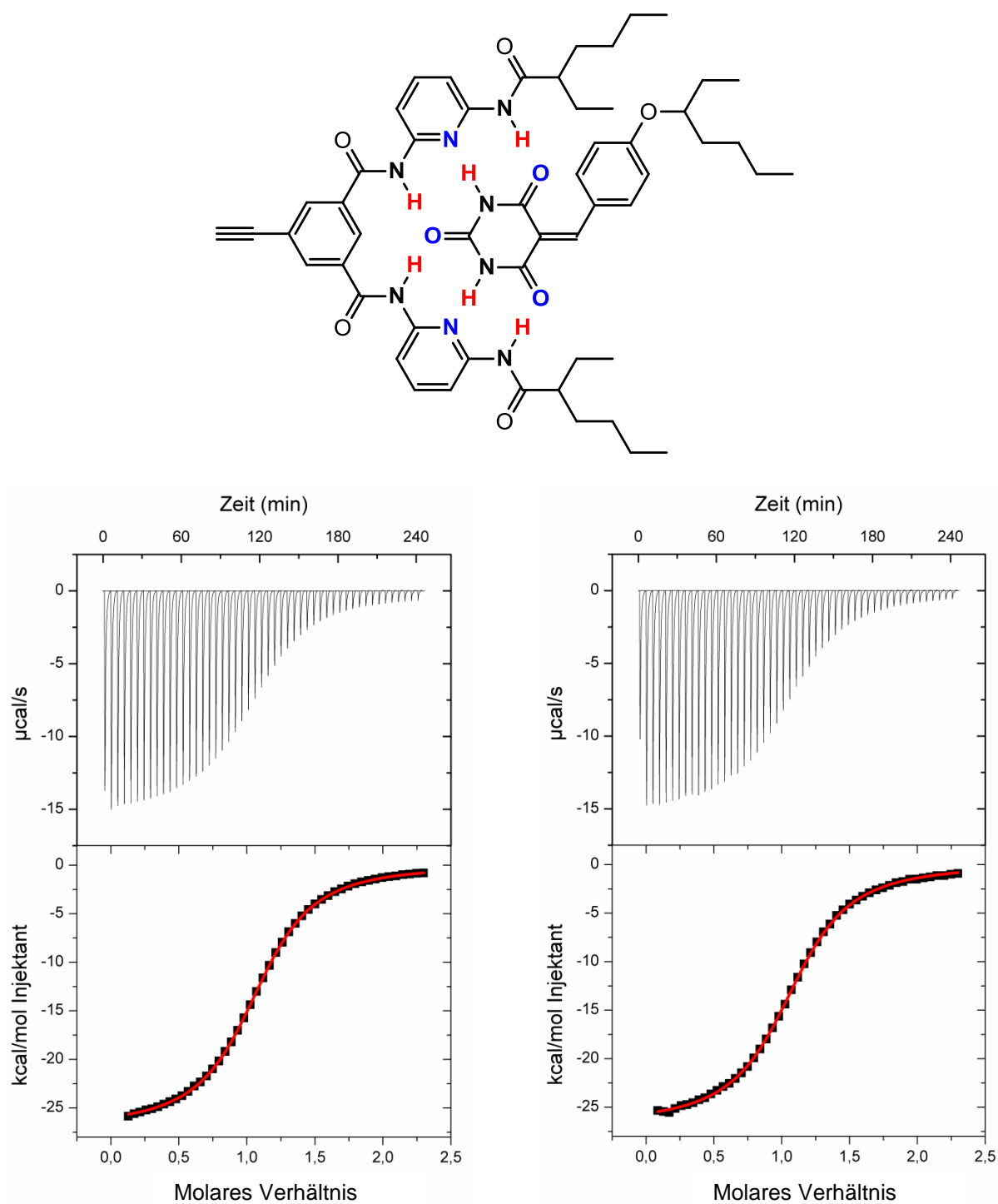


Abb. 10.9: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 46100 \pm 270$ ($N = 1.09$), rechts $K_{\text{Ass}} = 43700 \pm 520$ ($N = 1.09$).

Alkynyl-substituierter Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte Benzylbarbitursäure-Komplex (13•26d)

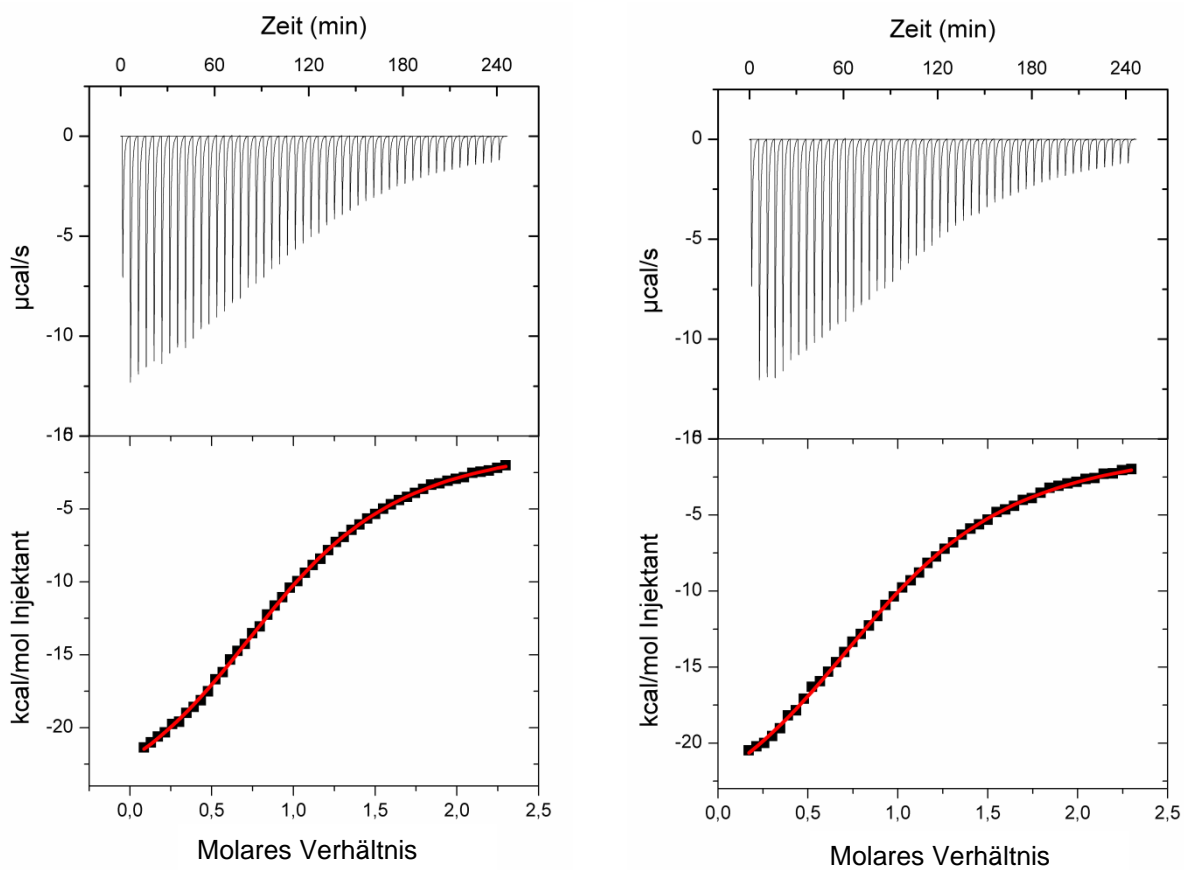
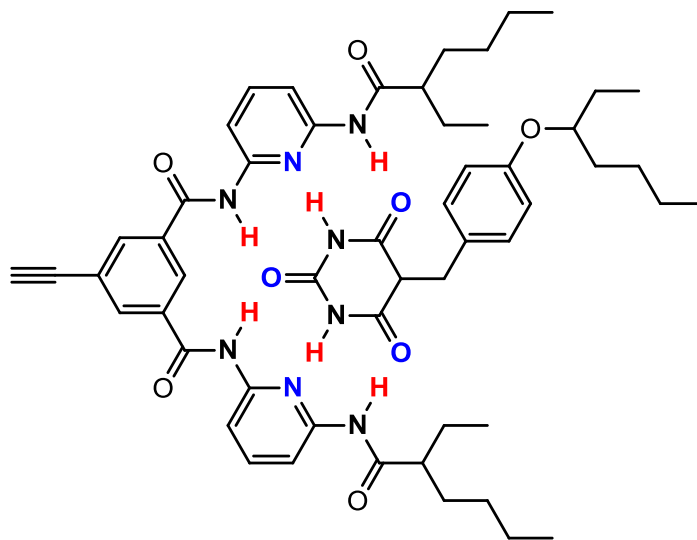


Abb. 10.10: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 8500 \pm 126$ ($N = 1.01$), rechts $K_{\text{Ass}} = 8440 \pm 160$ ($N = 0.999$).

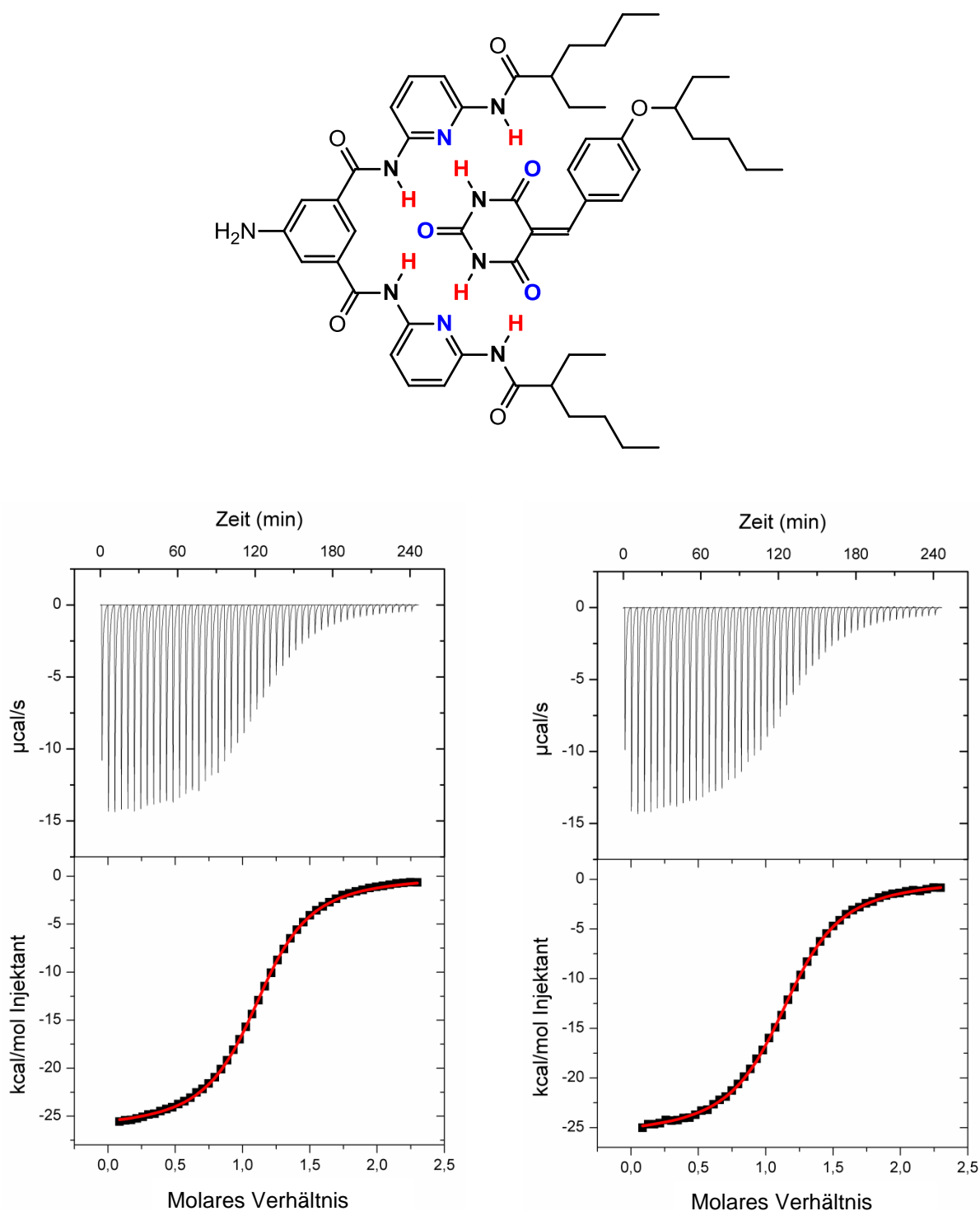
Amino-Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte Benzylidenbarbitursäure-Komplex (21•24d)

Abb. 10.11: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 56300 \pm 757$ ($N = 1.13$), rechts $K_{\text{Ass}} = 51.600 \pm 677$ ($N = 1.17$).

Amino-Hamilton-Rezeptor•Ethylhexyl-substituierte
(21•26d)

Benzylbarbitursäure-Komplex

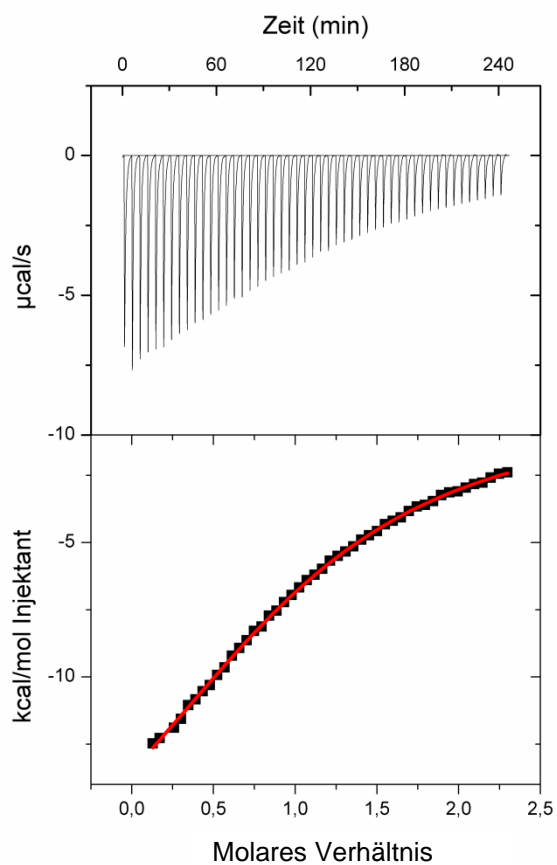
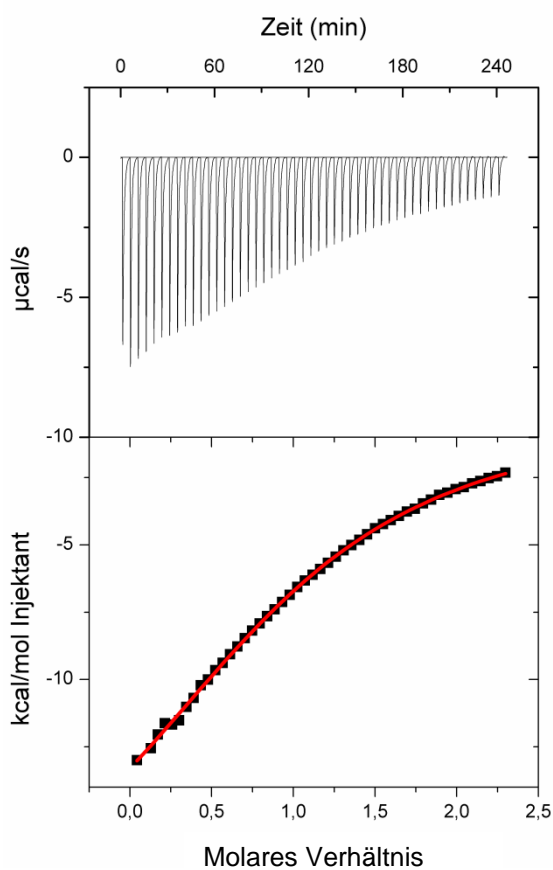
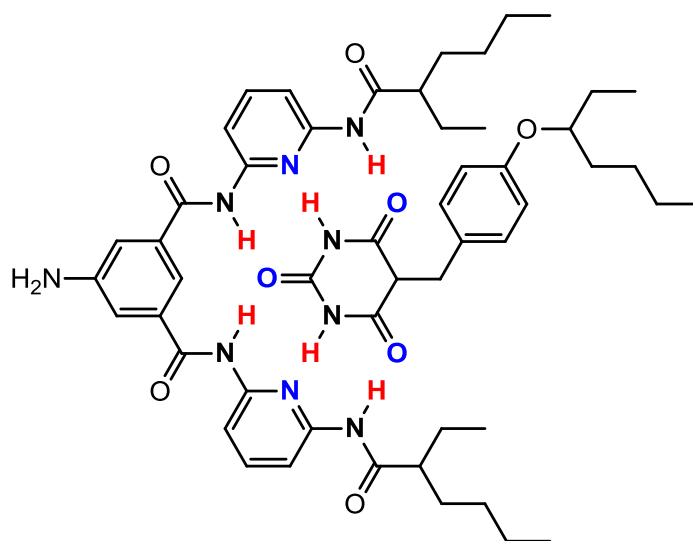


Abb. 10.12: ITC-Messungen: links $K_{\text{Ass}} = 3280 \pm 78.4$ ($N = 1.09$), rechts $K_{\text{Ass}} = 3240 \pm 75.3$ ($N = 1.09$).

11 Literaturverzeichnis

- [1] Bibliographisches Institut GmbH - Duden Verlag (Hrsg.): <http://www.duden.de/rechtschreibung/Chemie>, Zugriff am 29.09.2015.
- [2] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Anorganische Chemie*, De Gruyter, Berlin, **2003**.
- [3] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, De Gruyter, Berlin, **2004**.
- [4] O.-A. Neumüller, *Römpps Chemie Lexikon*, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, **1972**.
- [5] P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [6] E. Schaumann, R. Ketcham, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 231-253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 225-247.
- [7] B. Rickborn, *Organic Reactions, the Retro-Diels-Alder Reaction Part I*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**.
- [8] S. Hauptmann, *Reaktion und Mechanismus in der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1991**.
- [9] G. Bianchi, C. de Micheli, R. Gandolfi, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 781-798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 721-738.
- [10] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797-869; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781-853.
- [11] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 1419-1433.
- [12] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737-738.
- [13] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- [14] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmermann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2446-2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382-2426.
- [15] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2008-2010.
- [16] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2810-2819.
- [17] T. J. Murray, S. C. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4010-4011.
- [18] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**.
- [19] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. Folmer, J. H. Hirschberg, R. F. Lange, J. K. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601-1604.
- [20] U. Lüning, C. Köhl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5735-5738.

-
- [21] P. Otte, J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2130-2139.
- [22] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10475-10488.
- [23] S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1318-1319.
- [24] S.-K. Chang, D. van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- [25] K. Hager, A. Franz, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2663-2679.
- [26] C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2066-2074.
- [27] E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519-1521.
- [28] M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5755-5798.
- [29] M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2921-2948.
- [30] A. J. Lynch, C. A. Rowland, *The History of Grinding*, Society Of Mining, Metallurgy and Exploration, Inc., Littleton, CO, **2005**.
- [31] W. Ostwald, *Handbuch der Allgemeinen Chemie*, Akademische Verlagsgesellschaft mbH, Leipzig, **1919**.
- [32] L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649-7659.
- [33] W. v. E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, L. Figge, H.-W. Lennartz, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1-9.
- [34] W. J. Bailey, C. H. Cunov, L. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2787-2790.
- [35] W. v. E. Doering, X. Cheng, K. Lee, Z. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11642-11652.
- [36] J. Wang, T. B. Kouznetsova, Z. Niu, A. L. Rheingold, S. L. Craig, *J. Org. Chem.* **2015**, DOI 10.1021/acs.joc.5b01465.
- [37] S. Pedersen, J. L. Herek, A. H. Zewail, *Science* **1994**, 266, 1359-1364.
- [38] J. Liese, N. Hampp, *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 2927-2932.
- [39] K. M. Wiggins, J. N. Brantley, C. W. Bielawski, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7130-7147.
- [40] J. Li, C. Nagamani, J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2181-2190.
- [41] C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, 446, 423-427.

-
- [42] Z. S. Kean, A. L. B. Ramirez, Y. Yan, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12939-12942.
- [43] Z. S. Kean, Z. Niu, G. B. Hewage, A. L. Rheingold, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13598-13604.
- [44] J. Wang, T. B. Kouznetsova, Z. Niu, M. T. Ong, H. M. Klukovich, A. L. Rheingold, T. J. Martinez, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 323-327.
- [45] G. Binnig, C. F. Quate, C. Gerber, *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *56*, 930-933.
- [46] S. Manne, H. E. Gaub, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1997**, 145-152.
- [47] E. M. Puchner, H. E. Gaub, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, 605-614.
- [48] A. Embrechts, H. Schönherr, G. J. Vancso, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7359-7362.
- [49] A. L. B. Ramirez, Z. S. Kean, J. A. Orlicki, M. Champhekar, S. M. Elsagr, W. E. Krause, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 757-761.
- [50] J. Wang, I. Piskun, S. L. Craig, *ACS Macro Lett.* **2015**, 834-837.
- [51] K. Holz, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2012**.
- [52] S. Zou, H. Schönherr, G. J. Vancso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 978-981; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 956-959.
- [53] A. Embrechts, H. Schönherr, G. J. Vancso, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 565-570.
- [54] G. J. Vancso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3868-3870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3794-3796.
- [55] Z. N. Scholl, Q. Li, P. E. Marszalek, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* **2014**, *6*, 211-229.
- [56] B. Jagannathan, S. Marqusee, *Biopolymers* **2013**, *99*, 860-869.
- [57] M. Rief, M. Gautel, F. Oesterhelt, J. M. Fernandez, H. E. Gaub, *Science* **1997**, *276*, 1109-1112.
- [58] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5922-5927.
- [59] J. Eckelmann, C. Dethlefs, S. Brammer, A. Doğan, A. Uphoff, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8498-8507.
- [60] K. Hager, U. Hartnagel, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1942-1956.
- [61] W. F. Paxton, J. M. Spruell, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6692-6694.
- [62] J. Mehlich, B. J. Ravoo, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4108-4115.
- [63] J. E. Hein, V. V Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-15.

-
- [64] J. E. Beves, V. Blanco, B. A. Blight, R. Carrillo, D. M. D'Souza, D. Howgego, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, M. D. Symes, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2094-2100.
- [65] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054-4062.
- [66] N. Zhou, L. Wang, D. W. Thompson, Y. Zhao, *Tetrahedron* **2011**, 67, 125-143.
- [67] T. Fujino, N. Yamazaki, H. Isobe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4101-4103.
- [68] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2007**.
- [69] G. T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Elsevier, **2008**.
- [70] C. Haensch, S. Hoeppener, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2323-2334.
- [71] A. Yokoyama, T. Maruyama, K. Tagami, H. Masu, K. Katagiri, I. Azumaya, T. Yokozawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3207-3210.
- [72] A. Dirksen, U. Hahn, F. Schwanke, M. Nieger, J. N. H. Reek, F. Vögtle, L. de Cola, *Chemistry* **2004**, 10, 2036-2047.
- [73] M. Zahid, A. Rosspeintner, G. Angulo, G. Grampp, P. Jacques, A. Mansha, *J. Photochem. Photobiol. A* **2011**, 220, 54-63.
- [74] V. M. Vvedenskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1972**, 5, 827-829.
- [75] E. Arsovska, J. Trontelj, N. Zidar, T. Toma, L. Peterlin, D. Kikelj, J. Plavec, A. Zega, *Acta Chim. Slov.* **2014**, 61, 637-644.
- [76] N. Zidar, D. Kikelj, *Acta Chim. Slov.* **2011**, 58, 151-157.
- [77] Y. Cohen, E. Bodner, M. Richman, M. Afri, A. A. Frimer, *Chem. Phys. Lipids* **2008**, 155, 98-113.
- [78] B. S. Jursic, E. D. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2203-2210.
- [79] B. S. Jursic, D. M. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4103-4107.
- [80] Q. Yan, R. Cao, W. Yi, Z. Chen, H. Wen, L. Ma, H. Song, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4235-4243.
- [81] D. M. Neumann, A. Cammarata, G. Backes, G. E. Palmer, B. S. Jursic, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 813-26.
- [82] F. Runge, U. Koch, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1217-1224.
- [83] J. D. Figueroa-Villar, A. A. Vieira, *J. Mol. Struct.* **2013**, 1034, 310-317.
- [84] G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, J. Schmeyers, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3753-3760.
- [85] H. Cui, G. F. Ruda, J. Carrero-Lérida, L. M. Ruiz-Pérez, I. H. Gilbert, D. González-Pacanowska, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5140-5149.

- [86] T. C. Lewis, D. A. Tocher, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 979-987.
- [87] M. U. Schmidt, J. Brüning, J. Glinnemann, M. W. Hützler, P. Mçrschel, S. N. Ivashevskaya, J. van de Streek, D. Braga, L. Maini, M. R. Chierotti, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8070-8072; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7924-7926.
- [88] Z. Badri, K. Bouzková, C. Foroutan-Nejad, R. Marek, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2763-2772.
- [89] M. V. Jovanovic, E. R. Biehl, *Heterocycles* **1986**, *24*, 3129-3141.
- [90] S. Brammer, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2001**.
- [91] C. Dethlefs, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2010**.
- [92] F. Wessendorf, A. Hirsch, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11480-11489.
- [93] *Rohm & Haas Electronic Materials Korea LTD*, **2013**, WO 2013/12296 A1.
- [94] X. Liang, C. J. Lee, X. Chen, H. S. Chung, D. Zeng, C. R. H. Raetz, Y. Li, P. Zhou, E. J. Toone, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 852-860.
- [95] D. W. Price, S. M. Dirk, F. Maya, J. M. Tour, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2497-2518.
- [96] F. Wang, B. R. Kaafarani, D. C. Neckers, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8225-8230.
- [97] K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. M. Maharramov, M. M. Kurbanova, A. V. Gurbanov, A. J. L. Pombeiro, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *265*, 1-37.
- [98] N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561-568.
- [99] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1999**.
- [100] J. M. McGrath, M. D. Pluth, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11797-11801.
- [101] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [102] C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303-5311.
- [103] G. Jander, E. Blasius, *Lehrbuch der Analytischen und Präparativen Anorganischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2006**.
- [104] MicroCal, LLC, *VP-ITC MicroCalorimeter User's Manual* **2012**.
- [105] A. P. Wiita, S. R. K. Ainavarapu, H. H. Huang, J. M. Fernandez, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 7222-7227.
- [106] N. Schuller, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.
- [107] N. Schuller, *Aktuelle Arbeiten*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.

- [108] W. Shi, M. I. Giannotti, X. Zhang, M. A. Hempenius, H. Schönherr, G. J. Vancso, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8552-8556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8400-8404.
- [109] T. Auletta, M. R. de Jong, A. Mulder, F. C. J. M. van Veggel, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, S. Zou, S. Zapotoczny, H. Schönherr, G. J. Vancso, I. Kuipers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1577-1584.
- [110] A. Smeyanov, A. Schmidt, *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2809-2816.

